

Aus der Kinderklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Spontane und therapiebezogene Krankheits-
verläufe bei akuter und chronischer ITP
- kritische Untersuchung an 79 Kindern

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Anne Katrin Eckstein
aus Stuttgart

Mainz 1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554414_0005

Aus der Kinderklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Spontane und therapiebezogene Krankheits-
verläufe bei akuter und chronischer ITP

- kritische Untersuchung an 79 Kindern

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Anne Katrin Eckstein
aus Stuttgart

Mainz 1983

Dekan: Prof. Dr. med. J. Michaelis

1. Gutachter: Prof. Dr. med. P. Gutjahr

2. Gutachter: Dr. H.-J. Schmitt

Tag der Promotion: 5. Juni 1985

meinen Eltern

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Gutjahr, unter dessen Anleitung die Dissertation angefertigt worden ist, für die Überlassung des Themas, seine fördernde Unterstützung, sowie vor allem für die außergewöhnlich gute Betreuung in allen Phasen der Entstehung dieser Arbeit.

Des weiteren bedanke ich mich bei den Haus- und Kinderärzten, die die Weiterbehandlung der erwähnten Kinder übernommen hatten, für die Überstellung ihrer Unterlagen.

Weiterhin danke ich allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

I N H A L T S A N G A B E

1.	Einleitung	1
2.	Material. Patienten	3
3.	Ergebnisse	4
.1	Allgemeine Übersicht über die akute und chron. ITP	4
.2	Akute ITP	7
.21	- ohne spezifische Behandlung	11
.211	Beginn des Thrombozytenanstiegs	
	innerhalb von 3 Wochen	12
.212	nach 3 Wochen	13
.22	- mit Glukokortikoidbehandlung	14
.221	Behandlung "mit Erfolg"	14
.222	Behandlung "ohne Erfolg"	20
.23	- mit Immunglobulintherapie	22
.3	Akut-rezidivierende Thrombopenie	26
.4	Chronische ITP	27
.41	- ohne spezifische Behandlung	34
.42	- mit Glukokortikoidtherapie	35
.43	- mit immunsuppressiver Therapie	36
.431	Behandlung mit Azathioprin	37
.432	Behandlung mit Vincristin	37
.44	- Behandlung durch Splenektomie	38
.45	- mit Immunglobulintherapie	39
4.	Akute ITP mit tödlichem Verlauf	44
5.	Diskussion	46
6.	Zusammenfassung	47
7.	Anhang	48
8.	Literaturverzeichnis	49
9.	Abkürzungen	50
10.	Lebenslauf	51

1. EINLEITUNG

Die Diagnose der idiopathisch thrombozytopenischen Purpura (ITP) beschreibt einen erworbenen hämorrhagischen Status, der durch reduzierte Thrombozytenzahlen, bei nicht malignomverdächtigem Knochenmark, verursacht, und nach Ausschluß anderer Systemerkrankungen gestellt wird. Die Thrombozytenüberlebenszeit kann durch den gesteigerten Thrombozytenabbau im retikuloendothelialen System (RES), hauptsächlich in Milz und Leber, bis auf wenige Stunden absinken, was zu einer reaktiven Vermehrung der Megakaryozyten im Knochenmark führt.

Bei Kindern werden 3 Formen der ITP unterschieden:

(1) AKUTE oder POSTINFEKTIOSE ITP

In 85 - 92 % der Erkrankungen (17,19) kommt es zu dieser selbstlimitierenden Form der ITP, meist im Gefolge einer viralen Erkrankung oder Impfung, mit erhöhter Inzidenz in Winter und Frühjahr (27). Innerhalb von 6 Monaten (meist 1 - 2 Monaten) nach dem abrupten Auftreten der ersten Symptome der Purpura, wird eine spontane, vollständige und permanente Remission erreicht. Das Haupterkrankungsalter liegt zwischen dem 2. und 6. Lebensjahr (19), bei gleicher Inzidenz für Mädchen und Jungen. Ursache für die vermehrte Thrombozytenzerstörung ist ein Plättchen-assoziiierter Immunglobulin G Antikörper (PAIgG), dessen hohe Konzentration über oberflächen-adsorbierte oder -phagozytierte Immunkomplexe erklärt wird (17).

(2) REZIDIVIERENDE VERLAUFSFORM

Es handelt sich hierbei um Thrombopenien, die, ähnlich der akuten ITP, in weniger als 6 Monaten spontan ausheilen. Nach einem krankheitsfreien Intervall von mindestens 3 Monaten, beginnt erneut eine thrombopenische Phase, wobei es wiederum innerhalb eines halben Jahres zur Remission kommt. Bis zu 5 Rezidiven in 4 - 18 Jahren sind beschrieben (14).

(3) CHRONISCHE ITP (Synonym: M. WERLHOF)

Die ITP wird nach einer Krankheitsdauer von mehr als 6 Monaten als chronisch bezeichnet. Die Diagnose wird per exclusionem gestellt, da eine Unterscheidungsmöglichkeit, zwischen der akuten und der chronischen Form,

zu Beginn der Erkrankung bisher nicht bestand. In Zukunft wird dies eventuell die quantitative Messung des PAIgG ermöglichen. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten ("Erwachsenen-ITP"), mit einer Geschlechtsverteilung von 2 - 4 ♀ : 1 ♂ (14). Die chronische ITP ist vermutlich autoimmuner Genese, diesbezüglich ist die Häufung bestimmter HLA - Gruppen zwar beschrieben, aber noch nicht übereinstimmend anerkannt.

In der Frage der Therapie wurden, unabhängig von der Verlaufsform, in der Literatur in Fällen schwerer Blutungsneigung Glukokortikoide empfohlen, um das Risiko lebensbedrohlicher, meist intrakranieller Blutungen (ICH) zu reduzieren. Die Letalität wird hierbei zwischen < 1 % (19) und < 5 % (22) angegeben. Bei der chronischen ITP wurde zusätzlich eine Behandlung durch die Splenektomie (18,24,25) und in einigen Fällen mit Zytostatika (1,2,10,29) versucht, sowie bei beiden Formen neuerdings mit i. v. Immunglobulinen (6,7,12,13).

In vorliegender Arbeit soll retrospektiv untersucht werden, welche Ergebnisse nach unterschiedlichen Behandlungsmethoden der ITP, an der Universitäts-Kinderklinik Mainz erzielt worden sind.

2. M A T E R I A L , P A T I E N T E N

Die hier vorliegende Untersuchung basiert auf den Krankengeschichten von Kindern, die in der Zeit zwischen Januar 1969 und Juni 1983 in der Universitäts-Kinderklinik Mainz behandelt wurden, und unter einer der folgenden Diagnosen in der zentralen Datenverarbeitung registriert waren:

Thrombopenie	akut, ohne nähere Angaben
ITP	akut, postinfektiös, parainfektiös, rezidivierend, chronisch
M. Werlhof	

Von diesen Patienten (n = 114) erfüllten nach Durchsicht der Akten 28 nicht die Kriterien der ITP, da die als Diagnose aufgeführte Thrombopenie im Zusammenhang mit einer anderen Grunderkrankung gestanden hatte (z. B. Thrombopenien bei Leukämien, bei Zytostatikabehandlung, bei Sepsis (4), etc.), oder es sich um arzneimittelinduzierte Thrombopenien (2 Fälle), bzw. um Thrombopenien bei Neugeborenen (4 Fälle) gehandelt hatte. 7 Akten waren nicht auffindbar, so daß für die Auswertung 79 Akten verblieben.

Über die Analyse anhand der Akten, die den stationären Aufenthalt betrafen hinaus, wurden die ambulanten Polikliniksakten ausgewertet und bei fraglichen Fällen der weitere Verlauf bei den betreuenden Haus- und Kinderärzten der Patienten schriftlich oder telefonisch angefragt.

Die Auswertung erfolgte nach

- Anamnese
- Dauer und Schwere der Erkrankung
- Therapieform und -wirkung
- Langzeitprognose

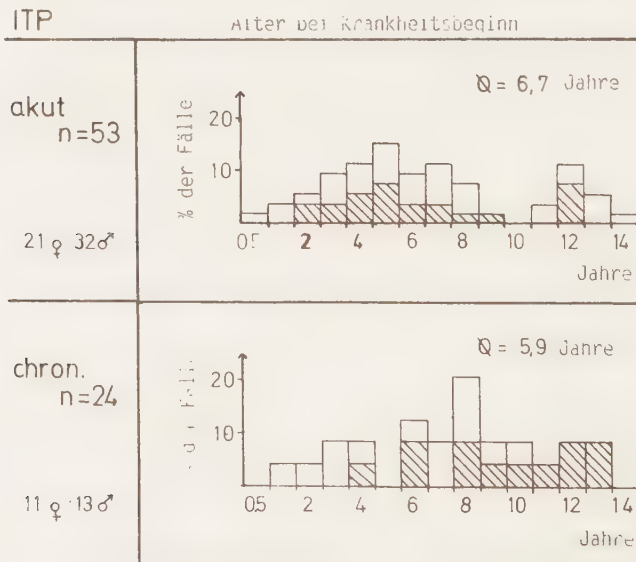
unter Berücksichtigung der Definition und Klassifizierung nach Lightsey (17).

2. ERGEBNISSE

79 Patienten waren an der ITP erkrankt, davon hatten 53 (67,1 %) eine akute ITP, 2 (2,5 %) eine rezidivierende Verlaufsform und 24 (30,4 %) eine chronische ITP entwickelt; es war ein tödlicher Verlauf bei akuter ITP zu verzeichnen (1,2 %).

Aus Gründen des auf der akuten und chronischen ITP liegenden Hauptinteresses dieser Arbeit, wurden sich im wesentlichen die beiden Verlaufsformen (akut und chronisch) gegenübergestellt.

3.1 Allgemeine Übersicht über akute und chronische ITP



Tab. 1 Vergleich zwischen akuter und chronischer ITP

Spalte 1 Anzahl der Patienten und Geschlechtsverteilung
 " 2 Alters- und Geschlechtsverteilung bei Krankheitsbeginn

▨ = ♀ □ = ♂

Aus der Gegenüberstellung von 53 Patienten mit akuter ITP und 24 Patienten mit chronischer ITP, war deutlich ein relativ hoher Anteil an chronischer ITP erkrankter Kinder in dieser Arbeit abzulesen, wie auch das Verhältnis von insgesamt 32 Mädchen : 45 Jungen auffiel. Dieses Zahlenverhältnis von fast 2 ♀ : 3 ♂ war bei der chronischen ITP auf ungefähr 1 : 1 (11 ♀ : 13 ♂) verschoben. Der von Simons (28) beschriebene Anteil, daß 76,9 % aller Patienten, die älter als 10 Jahre waren, an chronischer ITP erkrankten, konnte hier nicht gefunden werden. Von hier 19 Kindern, älter als 10 Jahre, hatten 12 (63,2 %, 4 ♀ : 8 ♂) eine akute, und 7 (36,8 %, 6 ♀ : 1 ♂) eine chronische ITP entwickelt. Wegen der Selektion des Krankenguts ist hier allerdings keine repräsentative Aussage möglich.

ITP	akute Form	chronische Form
Vorausgegangene Erkrankung	39 (73,6 %)	6 (25 %)
Erkrankung der oberen Luftwege	21	4
sonstige Infektionen	15	1
Impfungen	3	1

Tab. 2 Vergleich zwischen akuter und chronischer ITP nach Häufung und Art der vorausgegangenen Erkrankungen.
Berücksichtigt wurden alle Krankheiten bis zu 6 Wochen (20,27,29) vor Auftreten der ersten Symptome der Purpura.

Anamnestisch wurde bei der akuten ITP in 73 % der Fälle eine Erkrankung innerhalb der letzten 6 Wochen vor Krankheitsbeginn genannt, im Vergleich zu 25 % bei den an chronischer ITP Erkrankten. An Infekten der Atemwege fanden sich 53 % bei der akuten und 66 % bei der chronischen ITP. Bei 7 % der Kinder mit akuter ITP war eine Impfung angegeben worden, die im Zusammenhang mit dem Beginn der Thrombopenie gesehen werden kann (Tab.2).



Tab. 3 Vergleich der akuten und der chronischen ITP nach dem Schweregrad des klinischen Bildes (Spalte 1)

L : ausschließlich Petechien und/oder Hämatome

M : L + Epistaxis und/oder Zahnfleischblutungen

S : M + weitere Blutungsquellen

und Vergleich nach den niedrigsten Thr.-zahlen (Spalte 2)

Im Bereich bis 5, 10, 25, 40, 100 oder $>100 \times 10^3$ Thr./ mm^3

40 % der Patienten mit akuter ITP, wurden ihrer Blutungsneigung entsprechend der Gruppe "S" zugeordnet und 60 % von an akuter ITP erkrankter Kinder hatten Thr.-werte unter $10\,000 / \text{mm}^3$. Die Blutungsneigung war bei der chronischen ITP im allgemeinen nicht so stark, nur 18,5 % der Kinder wurden der Gruppe "S" zugeteilt. Thr.-zahlen $< 10\,000 / \text{mm}^3$ wurden aber trotzdem bei 45 % der Patienten gemessen (Tab. 3).

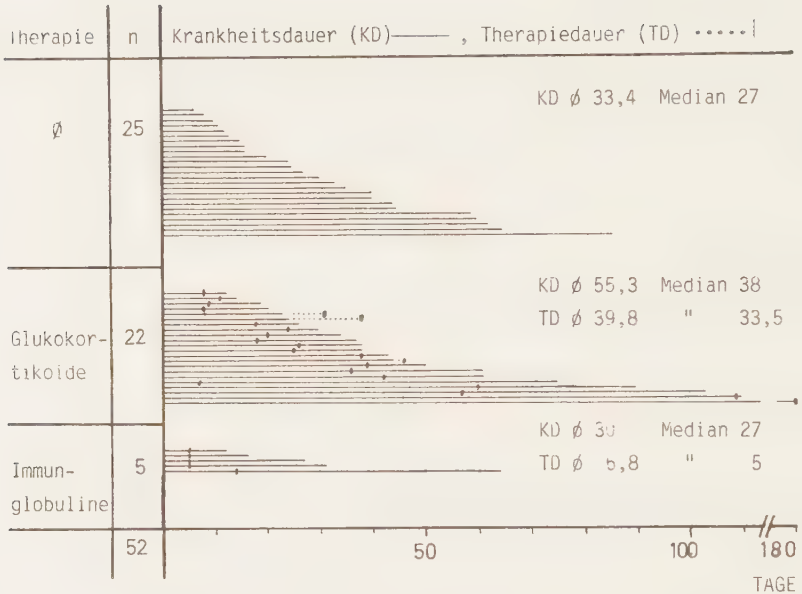
Im Anschluß an die kurze Gegenüberstellung von akuter und chronischer ITP unter Berücksichtigung einiger für die Klinik notwendiger Aspekte, folgt die Beschreibung der Ergebnisse der Verläufe der akuten (3.2), der rezidivierenden (3.3) und der chronischen Form (3.4).

3.2 Akute ITP

Von 53 Kindern, die an akuter ITP erkrankt waren, d. h. bei denen die Zeit zwischen den ersten Symptomen (z. B. Petechien, Epistaxis etc.) und dem Anstieg der Thr. auf Werte $> 150.000 / \text{mm}^3$ geringer als 6 Monate war, wurden 23 mit Glukokortikoiden, 5 mit Immunglobulinen behandelt und 25 erhielten keine spezifische Medikation.

In der weiteren Betrachtung wird von 22 mit Glukokortikoiden behandelten Kindern ausgegangen, da auf das Mädchen, das verstarb, unter 4. gesondert eingegangen wird.

In der allgemeinen Übersicht (Tab. 4) über die Zeit bis zur vollständigen Remission unter Vergleich der verschiedenen Behandlungen, sowie deren Dauer, ist der Zeitpunkt $t = 0$ für die Krankheitsdauer, dem Krankheitsbeginn bei den meisten Patienten nicht übereinstimmend mit dem Therapiebeginn (s. hierzu Abb. 4 - 11). Geeigneter für einen Vergleich der Wirksamkeit unterschiedlicher Therapien ist die Angabe der Krankheitsdauer nach Therapiebeginn. Für die Glukokortikoide waren dies bei erfolgreicher Therapie im Durchschnitt 35,2 Tage (Median 21,0) und für die Immunglobuline 10,4 Tage mit einem Median von 5 Tagen.



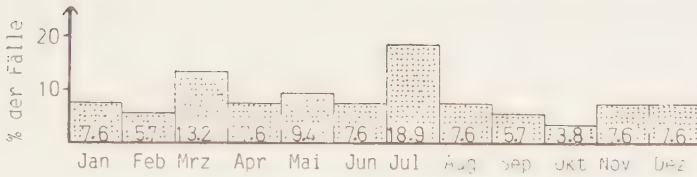
Tab. 4 Spalte 1 Unterteilung der an akuter ITP erkrankten Kinder nach der Art der Behandlung

" 2 Anzahl der Patienten

" 3 Die Krankheitsdauer (KD) ——— d. i. die Zeit zwischen den den Erstsymptomen und dem Erreichen von normalen Thr.-werten, wurde gleichzeitig mit der Therapiedauer (TD) aufgetragen. Zusätzlich Angabe des arithmetischen Mittels ($\bar{x}$) und des Medians.

Die Darstellung der Therapiedauer läßt bei den mit Immunglobulinen behandelten Kindern deutlich das vorhandene Behandlungsschema erkennen, im Gegensatz zur Therapie mit Glukokortikoiden. Wegen der Inhomogenität dieser Behandlung läßt sich kein Schluß aus dieser Therapie, wie auch kein Vergleich ziehen.

Eine längere Therapie- als Krankheitsdauer ergab sich in 2 Fällen durch das langsame Ausschleichen mit Steroiden nach Erreichen der Thr.-normwerte.



Tab. 5 Monate des Krankheitsbeginns in % der Häufigkeit

Ein gehäuftes Auftreten der ITP im Winter und Frühjahr (14, 27) war nicht aufzufinden (Tab. 5). Die Dauer zwischen vorausgegangener Erkrankung und dem Auftreten der ersten Symptome lag zwischen 1 Tag und 6 Wochen ($\bar{x}$ 14,6 Tage, Median 8 Tage).

niedrigste Thr.-werte	Infekte der ob. Luftw.		sonstige Infektionen		Impfungen		Σ	
> 100								
100	I						2	
50	I	II					3	
25	II	II	II	II		I	14	
10	III	I		III	I	I	15	
5	III	II	II	II	I	I	17	
	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
	33.6 %		28.3 %		5.7 %		26.4 %	
	100 %							

Tab. 6 Beziehung zwischen der Art der Erkrankung und dem niedrigsten Thr.-wert bei Diagnosedstellung. Zusätzlich wurde nach dem Geschlecht unterschieden.

In Tab. 6 zeigt sich eine gleichmäßige Verteilung.

Blut- und Laboratoriumsbefunde	Anzahl patholog. Befunde	Σ dbzgl. erhobe- ner Befunde	Anteil patholog. Werte
Thr. Antikörper pos.	11	43	25,6 %
KMP: Megak. vermehrt	12	30	40 %
BB: Hb < 10 g%	7	52	13,5 %
Leukoz. > 11 000	8	52	15,4 %
DBB: Stabk. > 5 %	9	52	17,3 %
Eos. > 6 %	2	52	3,9 %
Retikulozyten	1	50	2,0 %
Gerinnungsstatus:			
HRZ verlängert	11	12	91,7 %
Recalc. Zeit n. Howell	3	4	75 %
BZ/GZ	11	17	64,7 %
Quick < 60 %	11	39	28,2 %
Rumpel-Leede	11	19	57,9 %
TEG patholog.	9	12	75 %
Elektrophorese: α 1 erhöht	8	26	30,5 %
α 2 "	15	24	62,5 %
β "	8	26	30,5 %
γ "	2	16	12,5 %
γ erniedrigt	7	16	43,8 %
Splenomegalie	8	52	15,4 %
faßbare Lymphknoten	24	52	46,2 %

Tab. 7 Blut- und Laboratoriumsbefunde bei 52 Patienten mit akuter ITP

Tab. 7, zeigt, daß ausgenommen der erniedrigten Thr.-werte wenig signifikante Abweichungen auftraten. Bei über der Hälfte der Untersuchten waren folgende Werte pathologisch:

Heparin-Recalcifizierungszeit (HRZ), Thrombelastogramm (TEG), Recalcifizierungszeit nach Howell, Blutungs- und Gerinnungszeit.

Außerhalb der Gerinnungsparameter war nur das unspezifische α 2 in der Elektrophorese aufgefallen, wahrscheinlich als Ausdruck der abgelaufenen Infektion.

Es folgen die Thrombozytenverlaufskurven, in Gruppen nach Art der Behandlung. Wegen der kleinen Gruppengrößen wurde auf eine Signifikanzprüfung verzichtet.

3.21 Akute ITP ohne spezifische Behandlung

Ohne "spezifische Behandlung" bedeutet, daß den Patienten weder Steroide, Immunsuppressiva oder Immunglobuline verabreicht, noch, daß eine Splenektomie vorgenommen wurde. Die Behandlung bestand ausschließlich in Bettruhe und wenn notwendig in der Gabe von Frischblut oder von Thrombozytenreichem Plasma.

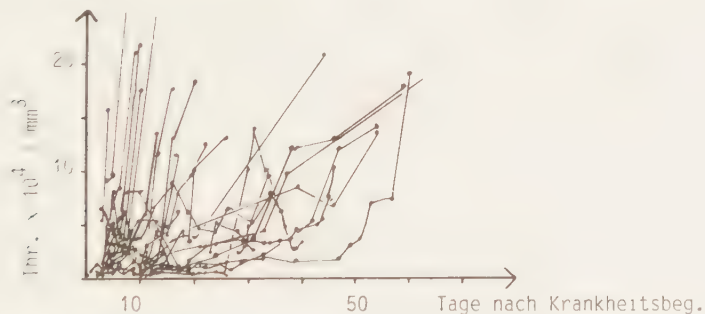


Abb. 1 Übersicht über den Verlauf des Thrombozytenanstiegs bei 25 Kindern mit akuter ITP, die keine spezifische Therapie erhalten hatten.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde die Gruppe 3.21 entsprechend der Zeit zwischen den ersten Symptomen und dem Beginn des Thrombozytenanstiegs unterteilt. Wie aus Abb. 1 zu ersehen, ergaben sich zwei Untergruppen:

3.211 Beginn des Thrombozytenanstiegs innerhalb von 3 Wochen

3.212 " " " nach 3 Wochen

3.211 Beginn des Thrombozytenanstiegs innerhalb von 3 Wochen

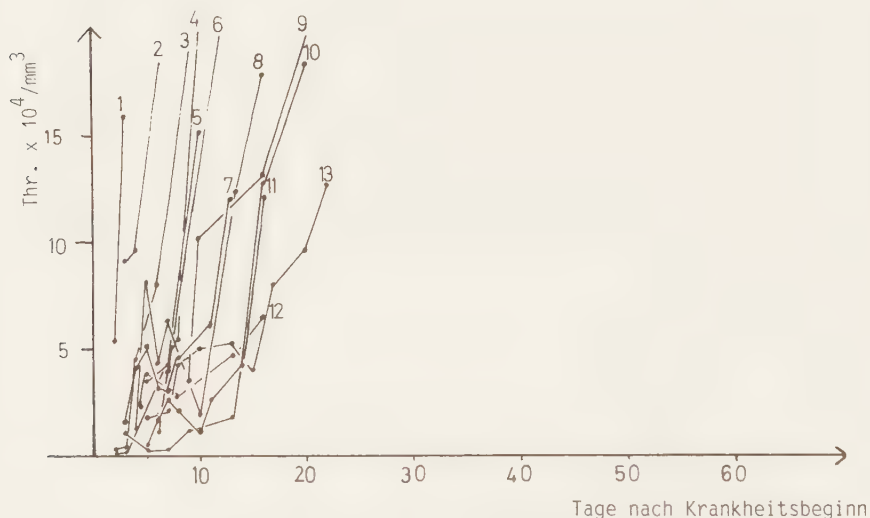


Abb. 2 Verlauf des Thrombozytenanstiegs bei 13 Kindern mit akuter ITP ohne spezifische Behandlung. Der Anstieg erfolgte innerhalb von 3 Wochen nach Krankheitsbeginn ($t = 0$). In einem Fall lagen die Thrombozyten bei Entlassung noch unter $100.000 \text{ Thr./mm}^3$ (Nr. 12).

Bei 13 Kindern erholen sich die Thr. in weniger als 3 Wochen auf Werte $> 100.000/\text{mm}^3$. Ein Patient (Nr. 12) wurde nach 2 Wochen entlassen und konnte danach nicht weiterverfolgt werden. Seine Thr. waren bis dahin auf $64.000/\text{mm}^3$ angestiegen. Ein anderes Kind (Nr. 4) erkrankte 3 Tage nach Entlassung an einem erneuten Infekt und hatte am 5. Tag danach wiederum eine Thrombopenie mit 7.100 Thr./mm^3 . Auch bei diesem zweiten Thr.-abfall kam es schnell zur Remission mit $102.000 \text{ Thr./mm}^3$ am 12. Tag.

Die Zeit zwischen den ersten Symptomen und der Remission betrug 6 bis 27 Tage ($\bar{x}$ 15,6 Tage, Median 15 Tage).

3.212 Beginn des Thrombozytenanstiegs nach 3 Wochen

Die Unterscheidung zu Gruppe 3.211 war in der längeren Krankheitsdauer begründet.

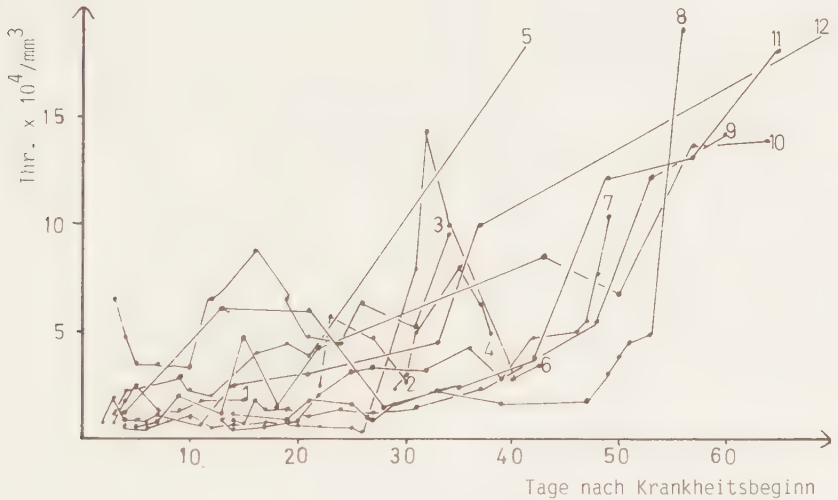


Abb. 3 Verlauf des Thr.-Anstiegs bei 12 Kindern mit akuter ITP ohne spezifische Behandlung. Der Anstieg erfolgte frühestens 3 Wochen nach Krankheitsbeginn ($t = 0$). Bei 4 Patienten lagen die Thr.-werte bei Entlassung unter $50.000/\text{mm}^3$

Bei diesen 12 Patienten (Abb. 3) begann der Thr.-anstieg erst nach Ablauf von 3 Wochen nach Auftreten der ersten Symptome der Purpura.

4 Patienten erreichten während des Klinikaufenthaltes Werte > 150.000 Thr./ mm^3 , 4 Patienten Werte > 100.000 Thr./ mm^3 , während 4 Patienten bei Entlassung noch unter 50.000 Thr./ mm^3 lagen. Zu den letztgenannten zählt auch ein Patient (Nr. 6), der in der Klinik an einer Streptokokkenangina erkrankte und während dieser Zeit einen zweiten Thr.-abfall erlitt auf 28.000 Thr./ mm^3 . Bei den 3 weiteren Patienten, die unter 50.000 Thr./ mm^3 blieben, trat, nach Auskunft des Hausarztes bzw. der Eltern, nach Ent-

lassung und Normalisierung der Werte keine Thrombopenie mehr auf.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer lag bei 52,7 Tagen (Median 44,5 Tage) im Gegensatz zu $\bar{x}$ 15,6 der Gruppe 3.211. Dies ergibt zusammen eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 33,4 Tagen mit einem Median bei 27 Tagen. Von den 25 Patienten ohne spezifische Behandlung hatten 19 am Ende des Beobachtungszeitraums normale Thr.-werte, von 6 Kindern konnte der weitere Verlauf nicht in Erfahrung gebracht werden.

3.22 Akute ITP mit Glukokortikoidbehandlung

Es wurden 22 Kinder mit Glukokortikoiden behandelt. Im Abhängigkeit von Zeitpunkt und Verlauf des Thr.-anstiegs wurden 2 Hauptgruppen unterschieden:

3.221 Steroidbehandlung "mit Erfolg"

d. h. Thr.-anstieg nach Therapiebeginn innerhalb von 14 Tagen (22).

3.222 Steroidbehandlung "ohne Erfolg"

d. h. Thr.-anstieg erst 20 Tage nach Therapiebeginn oder nach Absetzen der Behandlung. (Ein Beginn des Anstiegs zwischen dem 14. und 20. Tag seit Therapiebeginn, war nicht aufgetreten)

3.221 Steroidbehandlung "mit Erfolg"

Als Erfolg der Behandlung wurde jeglicher Anstieg der Thr. über das Niveau von 30 - 50.000 Thr./mm³ (safe-level) gewertet (14). Bei 17 Patienten (77,2 %) war dies der Fall. Auf den weiteren Thr.-verlauf soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Hierzu wird die Hauptgruppe 3.221 nach Zeitpunkt (a und b) und Verlauf (c) des Thr.-anstiegs in 3 Untergruppen geteilt:

a - erster Thr.-anstieg innerhalb von 5 Tagen nach Therapiebeginn mit Thr.-werten bei Entlassung > 100.000/mm³.

b - erster Thr.-anstieg zwischen dem 5. und 14. Tag nach Therapiebeginn und Thr.-werten bei Entlassung $> 150.000/\text{mm}^3$

c - erster Thr.-anstieg vor dem 14. Tag nach Therapiebeginn und Thr.-werten bei Entlassung zwischen $40 - 80.000/\text{mm}^3$.

In dieser Reihenfolge werden die Untergruppen besprochen.

a

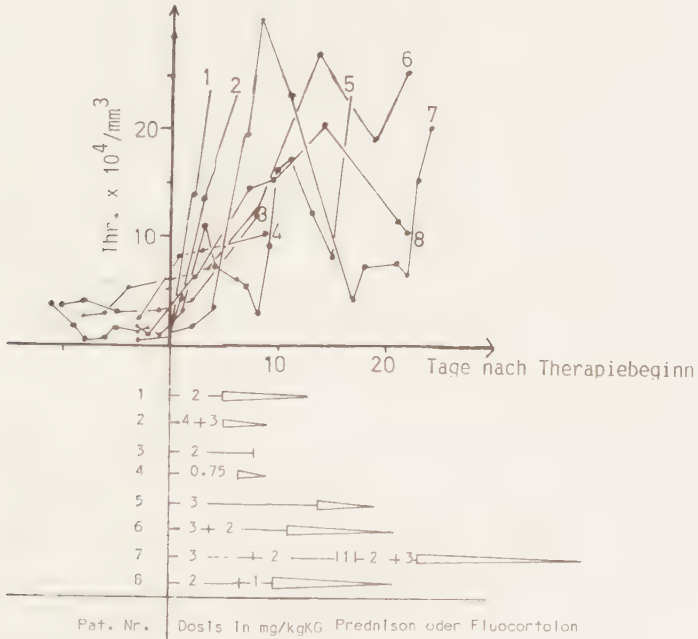


Abb. 4 Erster Thr.-anstieg innerhalb von 5 Tagen nach Therapiebeginn 8 Kindern mit akuter ITP. Beginn der Glukokortikoidbehandlung Zeitpunkt $t = 0$.

In der tabellarischen Übersicht wurde mit der gleichen Zeitskala die Dosierung der Glukokortikoide, sowie die Behandlungsdauer angegeben.

Bei den 8 Patienten dieser Untergruppe begann der Thr.-anstieg während der ersten 5 Tage nach Therapiebeginn. Der Anstieg verlief schnell und steil. In 6 Fällen wurde die untere Normgrenze von 150.000 Thr./mm³ innerhalb der ersten 10 Tage überschritten. 2 Patienten wurden vor Erreichen dieser Norm mit 102 bzw. 120.000 Thr./mm³ (Nr. 3 und 4) aus der Klinik entlassen. 3 der 6 länger kontrollierten Patienten (Nr.1,2 und 6) zeigten einem steilen, stetigen Anstieg auf Maximalwerte von 522, 331 und 272.000 Thr., mit nur geringen Rückgängen der Werte vor Entlassung auf 493,272 und 192.000 Thr./mm³, also innerhalb der Norm.

Die 3 weiteren Patienten (Nr. 7,8 und 5) fielen von maximal 310, 208 und 174.000 Thr./mm³ auf Werte unterhalb der Norm von 44, 108 und 84.000 Thr./mm³ zurück. Patient Nr. 7 und 5 wurden nach einem erneuten Anstieg der Werte über die Norm entlassen (Pat. Nr. 7 erreichte dabei einem Wert von 648.000 Thr./mm³), während Patient Nr. 8 mit 108.000 Thr./mm³ die Klinik verließ. Ausschließlich bei Patient Nr. 7 konnte dieser Abfall der Thr. im Zusammenhang mit der Reduktion der Dosierung gebracht werden.

Tab. 8

Pat.-Nr.	Beginn der Purpura bis Einweisung	Zeit Klinikaufent- halt bis Therapie- beginn	Therapiedauer bis Thr. > 150.000/mm ³	Σ = Krankheits- dauer	Gesamttherapie- dauer	erneuter Thr.- abfall	Thr. Anzahl bei Entlassung Thr. x 10 ³ /mm ³	Aufenthaltsdauer Kinderklinik Mainz
							>150 >100 <100	
1	8	3	3	14	11		x	16
2	2	1	9	12	8		x	22
3	1	11	9	21	9		x	20
4	7	3	9	19	9		x	13
5	5	11	10	26	18	+	x	32
6	14	9	15	38	25	+	x	35
7	2	2	24	28	38	+	x	42
8	9	3	10	22	20	+	x	26
$\bar{x}$	6	5,4	11,1	22,5	17,3	50%	63%	25,8
Median	6	3	9,5	21,5	14,5			24

Tab. 8 Zeitlicher Ablauf der akuten ITP bei 8 Patienten (3.221 a). Angabe der Zeit in Tagen.

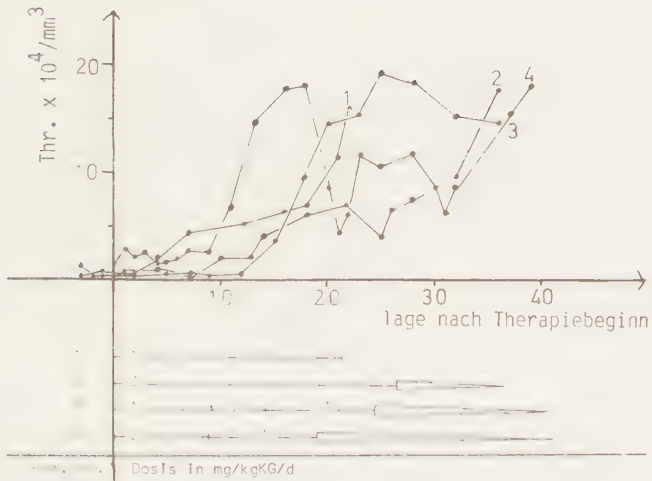


Abb. 5 Beginn des Thrombozytenanstiegs zwischen dem 6. und 14. Tag nach Therapiebeginn bei 4 Kindern mit akuter ITP. Therapiebeginn am Tag 0 in den darunter angegebenen Dosierungen. Behandlung mit Prednison, z. T. zusätzlich Penicillin.

Im Unterschied zu Gruppe a, begann bei diesen 4 Patienten der Thr.-anstieg erst nach dem 5. Tag nach Therapiebeginn. Weiterhin war der flachere Anstieg, d. h. eine langsamere Zunahme der Thr. auffällig. Die untere Normgrenze wurde von einem Patienten (Nr. 4) zum erstenmal am 13. Tag, von 2 Patienten (Nr. 1 und 3) am 22. Tag und von einem Patienten (Nr. 2) am 34. Tag nach Therapiebeginn überschritten. Ein Patient (Nr. 1) zeigte bis zur Entlassung einen stetigen Anstieg, ähnlich verlief es bei Patient Nr. 2, abgesehen von einem geringfügigen Abfall am 25. Tag. Bei Patient Nr. 3 führte die Reduzierung der Dosis zu einem Absinken

der Werte innerhalb der Norm. Nur Patient Nr. 4 hatte einen ausgeprägten Abfall von 180 auf 40.000 Thr./mm³, ohne Bezug zur Reduzierung der Dosis.

Pat. Nr.	Beginn der Purpura bis Einweisung	Zeit Klinikaufent- halt bis Therapie- beginn	Therapiedauer bis Thr. > 150.000/mm ³	Σ = Krankheits- dauer	Gesamtherapie- dauer	erneuter Thr.- abfall	Thr.-Anzahl bei Entlassung Thr. x 10 ³ /mm ³	Aufenthaltsdauer Kinderklinik Mainz
1	1	1	21	24	31	x		23
2	21	3	37	61	36	+	x	40
3	1	2	27	30	39	+	x	23
4	8	4	42	54	40	+	x	45
$\bar{0}$	7,8	2,5	31,8	42,3	36,5	75%	100%	32,8
Median	4,5	2,5	32	42	37,5			31,5

Tab. 9 Zeitlicher Ablauf der akuten ITP bei 4 Patienten (3.221 b).
Angabe der Zeit in Tagen.

c - Im Gegensatz zu den beiden vorher beschriebenen Gruppen, war die Bildung dieser Gruppe nicht abhängig vom Beginn des Thrombozytenanstiegs. Dieser lag unterschiedlich, bei 3 Patienten (Nr. 1,4 und 5) vor dem 4. Tag, bei 2 Patienten (Nr. 2 und 3) am 7. bzw. 10. Tag nach Therapiebeginn. Ausschlaggebend für die Gruppenbildung war die Stabilisierung der Werte im Bereich 40 - 60.000 Thr./mm³, ohne Hinweis auf einem weiteren Anstieg.

Im Fall des Patienten Nr. 4, war diese Tendenz nach Abfall vom Maximalwert 242.000 Thr./mm³ eingetreten, bei den Patienten Nr. 2,3 und 5 nach Abfall vom Maximalwert 94, 124 und 104.000 Thr./mm³. Patientin Nr. 1 war im Beobachtungszeitraum nicht über 50.000 Thr./mm³ angestiegen.

Ein Zusammenhang zwischen Dosisreduktion und Thr.-abfall ist bei 2

Patienten (Nr. 3 und 4) naheliegend.

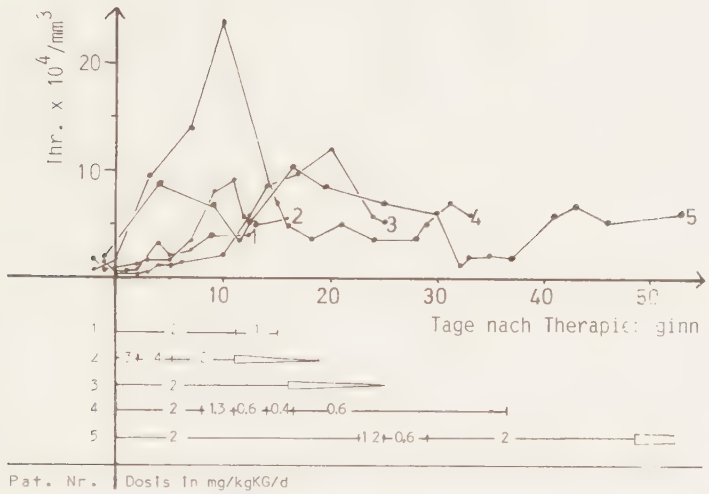


Abb. 6 Thrombozytenverlauf bei 5 Kindern mit akuter ITP und Prednisonbehandlung. Einpendeln der Werte zwischen 40 und 60.000Thr./mm³. Therapiebeginn zum Zeitpunkt t = 0 zum Teil mit Penicillinbehandlung. Die Zeitskala der Grafik stimmt mit der darunter angegebenen Tabelle der Dosierungen überein.

Pat. Nr.	Beginn der Purpura bis Einweisung	Zeit Klinikaufent- halt bis Therapie- beginn	Therapiedauer bis Thr. > 150.000/mm ³	Σ = Krankheits- dauer	Gesamtherapie- dauer	erneuter Thr.- abfall	Thr.-anzahl bei Entlassung Thr. $\times 10^3$ /mm ³	Aufenthaltsdauer Kinderklinik Mainz
1	10	1	110	121	110		x	16
2	10	2	18	30	24	+	x	20
3	1	1	36	38	26	+	x	28
4	14	1	165	180	180	+	x	38
5	35	2	53	90	60	+	x	64
$\bar{\theta}$	14	1,4	76,4	91,8	80	80%	100%	33,2
Median	14	1	53	90	60			28

Tab. 10 Zeitlicher Ablauf der akuten ITP bei 5 Patienten (3.221 c) mit Glukokortikoidbehandlung. Von allen Patienten ist das Erreichen von Thr.-werten über 150.000/mm³ bekannt.
Angabe der Zeit in Tagen.

Unter "Therapie ohne Erfolg" wurde folgende Gruppe eingeordnet:

3.222 Steroidbehandlung "ohne Erfolg"

Die Glukokortikoidbehandlung führte in 5 Fällen nicht zum Erfolg (22,7 %). Bei 3 dieser 5 Kinder wurde die Therapie von den auswärts behandelnden Ärzten abgesetzt, da unter der Therapie bei 2 Patienten (Nr. 1 und 2) kein Anstieg zu verzeichnen war und bei einem Patienten (Nr. 3) nach anfänglichem Steigen der Werte von 26 auf 90.000 Thr./mm³, die Thrombozyten unter Therapie wieder auf den Ausgangswert zurücksanken.

Der Thr.-anstieg am 21. und 30. Tag nach Therapiebeginn, bei den Patienten Nr. 4 und 5, kann nicht mehr auf die Wirkweise der Steroide zurückgeführt werden (27). Mc Millan (22) gibt als spätesten Zeitpunkt für das Einsetzen ihrer Wirkung 14 Tage an, andere Autoren noch weniger (14,30).

Pat.-Nr.	Beginn der Purpura bis Einweisung	Zeit Klinikaufent- halt bis Therapie- beginn	Therapiedauer bis Thr. > 150.000/mm ³	Σ = Krankheits- dauer	Gesamttherapie- dauer	erneuter Thr.- abfall	Thr.-anzahl bei Entlassung Thr. x 10 ³ /mm ³	Aufenthaltsdauer Kinderklinik Mainz
							>150 >100 <100	
1	4	1	-	37	20		x	51
2	4	9	-	75	7			x 8
3	2	1	-	61	42	+	x	20
4	3	40	60	103	60			x 38
5	-	2	44	46	44			x 48
Ø	2,6	10,6		64,4	34,6	25%	40%	60% 33
Median	3	2		61	42			38

Tab.11 Bei 5 Patienten führte die Glukokortikoidtherapie bei der akuten ITP nicht zum Erfolg, d. h. Thr.-anstieg erst 20 Tage nach Therapiebeginn (Nr.4 und 5) oder nach Absetzen der Therapie (Nr.1,2 und 3). Zeitlicher Ablauf der Erkrankung.
Angabe der Zeit in Tagen.

Seit kurzem werden auch hochdosierte i. v. Immunglobuline zur Behandlung der akuten ITP eingesetzt.

3.23 Akute ITP mit Immunglobulintherapie

~ Patienten mit akuter ITP wurden mit Immunglobulin-Infusionen behandelt.

Verwendet wurden 2 Präparate zur i. v. Anwendung:

a*- das β -Propiolacton behandelte Intraglobulin^R (Biotest) und das

b*- lyophilisierte Endobulin^R (Immuno).

Die Dosierung wurde von Imbach (12, 13) übernommen, mit $5 \times 0,4 \text{ g/kg KG}$ zu Beginn der Behandlung.

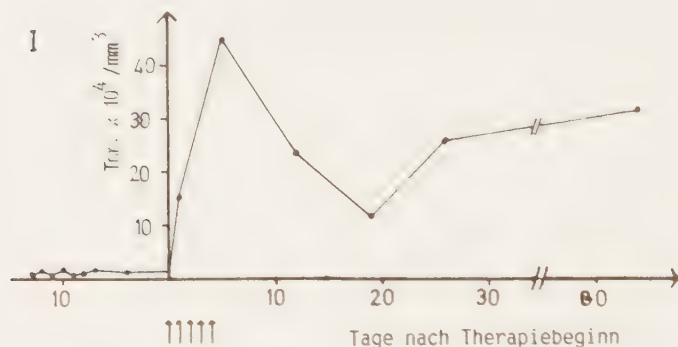


Abb. 7 Pat. I, weibl., 4,2 Jahre. Purpura seit 21 Tagen, nicht vorbehandelt, wurde an 5 aufeinanderfolgenden Tagen intermittierend mit 0,3 bzw. 0,5 g/kg KG Gammaglobulin (Intraglobulin^R) I behandelt.

Bei den Patientinnen I (Abb. 7) und II (Abb. 8) begann der Thrombozytenanstieg schon am 2. Tag nach Therapiebeginn. Die Kinder erreichten nach einem sehr steilen Anstieg am 6. bzw. 7. Tag ihre Maximalwerte von 449 bzw. 582.000 Thr./mm³. Kontrollen bei Patient I bestätigten eindeutig das Verbleiben im Normbereich. Pat. II wurde nur 2 x von der Klinik und nachfolgend vom Hausarzt kontrolliert, so daß hier keine weiteren Werte vorliegen.

* Den Firmen Biotest und Immuno wird für die Bereitstellung der notwendigen Präparate gedankt.

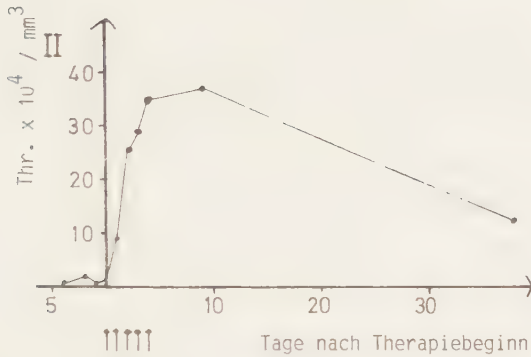


Abb. 8 Pat. II, weibl., 4,7 Jahre, Purpura seit 6 Tagen, nicht vorbehandelt, wurde an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit 0,5 g/kg KG Intraglobin $\uparrow$ behandelt.

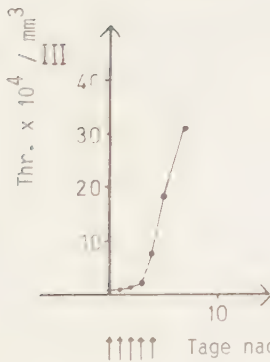


Abb. 9 Pat. III, männl., 13,8 Jahre, Purpura seit 3 Tagen, nicht vorbehandelt, wurde an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit 0,4g /kg KG Intraglobin behandelt ($\uparrow$).

Patient III zeigte erst am 5. Behandlungstag einen steilen Anstieg der Thr., die am 9. Tag ihren Maximalwert von 312.000 Thr./mm³, während des Klinikaufenthaltes erreichten. Eine langfristige Überwachung der Thr.-werte blieb aus. Nach Auskunft der Eltern sei seit der Entlassung aus der Klinik keine Thrombopenie mehr aufgetreten.

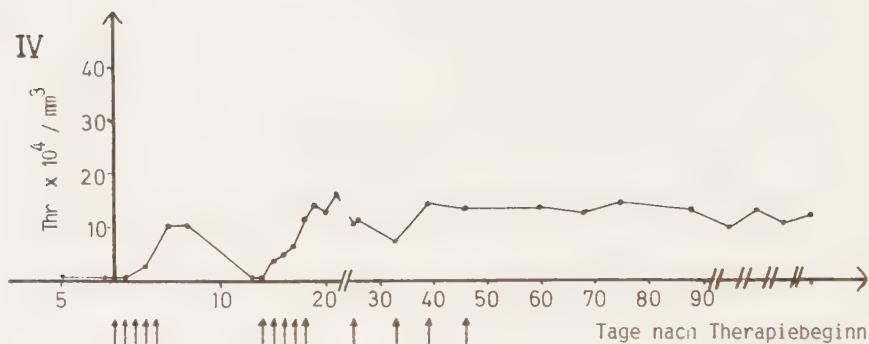


Abb. 10 Pat. IV, 14,0 Jahre, Purpura seit 4 Tagen, nicht vorbehandelt, erhielt an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 0,4 g/kgKG Intraglobulin I . Nach 10 Tagen erhielt er einen erneuten Zyklus von 5 $\times$ 0,4 g/kgKG Endobulin R I , sowie weitere Einzelinfusionen mit je 0,4 g/kgKG Endobulin R im Abstand von 7, 8, 6 und 7 Tagen. Die letzten Thr.-kontrollen fanden am 111., 140., 180., und 249. Tag nach Behandlungsbeginn statt.

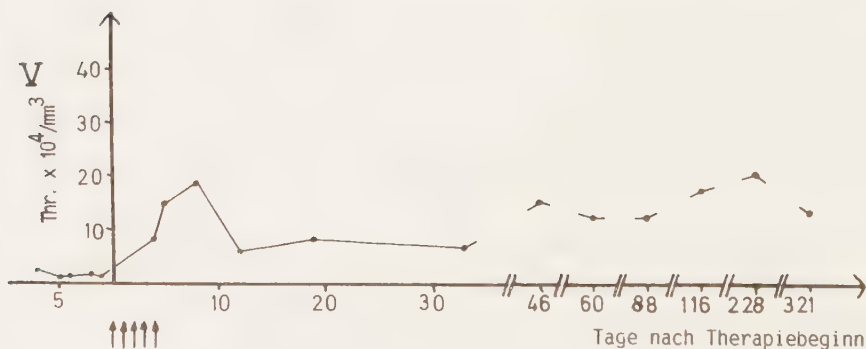


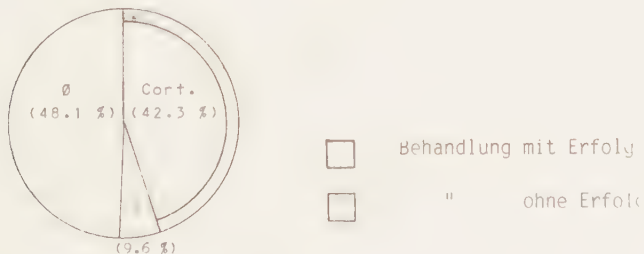
Abb. 11 Pat. V, männl., 6,1 Jahre erhielt 4 Wochen nach Krankheitsbeginn an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 0,4 g/kgKG Intraglobulin I . Eine Vorbehandlung war nicht erfolgt.

Nach dem ersten Anstieg der Thr. am 5. Tag nach Therapiebeginn auf maximal 103.000 /mm³, fielen die Werte bei Pat. IV nach 8 Tagen wieder auf 7.000 Thr./mm³ ab, verblieben aber, nach einem erneuten Zyklus und 4 Einzelinfusionen, spontan im Bereich zwischen 100 und 150.000 Thr./mm³

Auch Pat. V hatte nach dem initialen Anstieg auf 187.000 Thr./mm³ am 8. Tag nach Behandlungsbeginn, einen Thr.-abfall auf 58.000/mm³, stieg dann aber spontan innerhalb von 5 Wochen in den Normbereich.

Die Immunglobulininfusionen waren in allgemeinen gut vertragen worden, bis auf leichte Temperaturerhöhung bei den Patienten I und IV, Erbrechen bei Patient I, Pulsbeschleunigung, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, sowie ein Hb Abfall bis auf 9,9 g % bei Patient IV. In den Laborbefunden war ein erhöhtes Ig G und die Zunahme der γ -Fraktion in der Elektrophorese unter der Therapie zu vermerken.

Ergebnisse der Behandlung der akuten ITP



Tab. 12 Von 52 Patienten mit akuter ITP wurden 48,1 % nicht spezifisch behandelt, 42,3 % erhielten Glukokortikoide und 9,6 % Immunglobuline. Bei 90,4 % kam es zur vollständigen Remission.

Therapie	Thrombozytenanstieg > 150.000/mm ³ seit Diagnosestellung am:					im Mittel
	1. - 10. Tag	10. - 20. Tag	spätestens	Streubreite	kein Anstieg	
Ø n = 25	20% n = 5	16% n = 4	67. Tag	3 - 67 Tge	--	33,4 Tge
Steroide n = 22	27,2% n = 6	4,5% n = 1	180. Tag	3 - 180 Tge	22,7% n = 5	55,3 Tge
Ig G n = 5	80% n = 4	--	22. Tag	1 - 22 Tge	--	30 Tge
Σ n = 52	28,8% n = 15	9,6% n = 5	180. Tag	1 - 180 Tge	9,6% n = 5	39,6 Tge

Tab. 13 Therapievergleich nach der Zeit bis zum Thr.-anstieg auf Werte > 150.000/mm³.

3.3 Akut-rezidivierende Thrombopenie

In 2 Fällen wurden die Kriterien dieser Form der Thrombopenie erfüllt (14).

Alter	Geschl.	Erkr. vor 1. TP	1. bis 2. TP	Erkr. vor 2. TP	Dauer der 2. TP
1: 4,8	männl.	Varizellen	3 Monate	Ø	14 Tage
2: 4,1	weibl.	allg. Infekt	4 Monate	Sinusitis max.	22 Tage

Tab. 14 Gegenüberstellung der beiden Kinder, die an der akut-rezidivierenden Verlaufsform erkrankt waren. (TP = Thrombopenie)

Beide Patienten waren nur während dieses einzigen Rezidivs in der Klinik. Die Thr. stiegen bei dem ersten Kind innerhalb von 10 Tagen von 15 auf 278.000 Thr./mm³. bei dem zweiten in 20 Tagen von 6 auf 90.000 Thr./mm³. Thr.-werte während der ersten Thrombozytopenie lagen nicht vor. Auf das

damalige Vorliegen einer Thrombopenie, wurde aus den anamnestischen Angaben der Eltern geschlossen. Die Dauer der ersten Erkrankung wurde bei Kind 1 mit 3 Wochen angegeben, bei Kind 2 lagen keine Angaben dazu vor. Bei keiner der jeweils aufgetretenen Thrombopenien war eine spezifische Therapie eingeleitet worden, da sich die Purpura auf Hämatome und Petechien beschränkte. Im Knochenmarkausstrich war nur die Vermehrung der Megakaryozyten aufgefallen.

3.4 Chronische ITP

27 Kinder erreichten Thrombozytenwerte $> 150.000/\text{mm}^3$ frühestens 6 Monate nach Auftreten der ersten Symptome der Purpura, und wurden somit der chronischen Form zugeteilt. Die meisten Patienten erhielten im Lauf ihrer Erkrankung unterschiedliche Behandlungsarten in jeweils verschiedener Reihenfolge. Diese Reihenfolge der Medikation bei den hier behandelten Kindern soll Tab. 15 erläutern, während in Tab. 16 der Verlauf der Erkrankung, anhand der Thrombozytenzahlen bei den einzelnen Patienten dargestellt wird.

Die Krankheitsdauer, d. h. die Zeit zwischen den ersten Symptomen der Purpura und der Remission, bzw. bei der chronischen Form, dem Ende des Beobachtungszeitraums, lag zwischen 6 Monaten und 11 Jahren. Von 7 Kindern ist der Verlauf bis zur Normalisierung der Thr.-zahlen bekannt: 5 Patienten nach Splenektomie (Nr. 19 und 22), und bei 2 Patienten wahrscheinlich als Spontanremissionen (Nr. 16 und 23).

Die Altersverteilung zeigt bei den mit Immunglobulinen behandelten Kindern ein höheres Durchschnittsalter (11,4 Jahre), im Gegensatz zu 5,8 und 6,1 Jahren bei den mit Glukokortikoiden und Immunsuppressiva behandelten Patienten und 5,2 Jahre bei den Splenektomierten.

Der jeweils niedrigste, dokumentierte Thr.-wert eines Patienten im Verlauf der Erkrankung, war bei 40 % der Kinder mit chronischer ITP unter $10.000 \text{ Thr.}/\text{mm}^3$ gelegen. (s. auch Tab. 3)

Tab. 15

Pat. Nr.	n	Gluko- kortikoid	Aza- thioprin	Splen- ektomie	Immun- globuline	Aza- thioprin	Gluko- kortikoide	Vin- cristin
1-2	2							
3	1				1		1	1
4-6	3	3			3			
7-16	10	10						
17	1	1	1					
18	1	1	1	1				
19-22	4	4		4				
23	1	1		1		1		
24	1			1				
	24	20	2	7	4	1	1	1

Tab. 15 Reihenfolge der Behandlungsarten bei 24 Kindern mit chronischer ITP

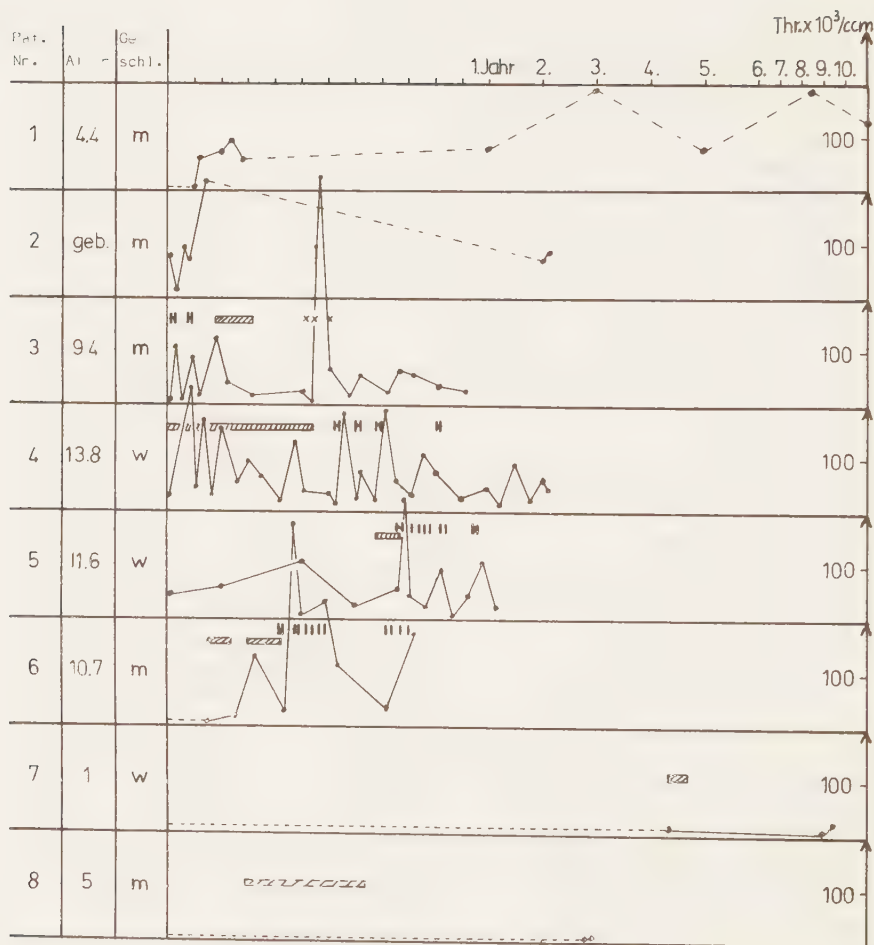
Spalte 1 Numerierung der Patienten mit chronischer ITP

- " 2 n= Anzahl der Patienten pro Zeile, d. h. Gesamtzahl der Patienten mit der jeweils gleichen Reihenfolge der Medikation
- " 3-9 Angabe des eingesetzten Medikaments bzw. der Splenektomie
(Doppelt aufgeführt wurden die Glukokortikoide in Spalte 3 und 8,
und Azathioprin in Spalte 4 und 7)

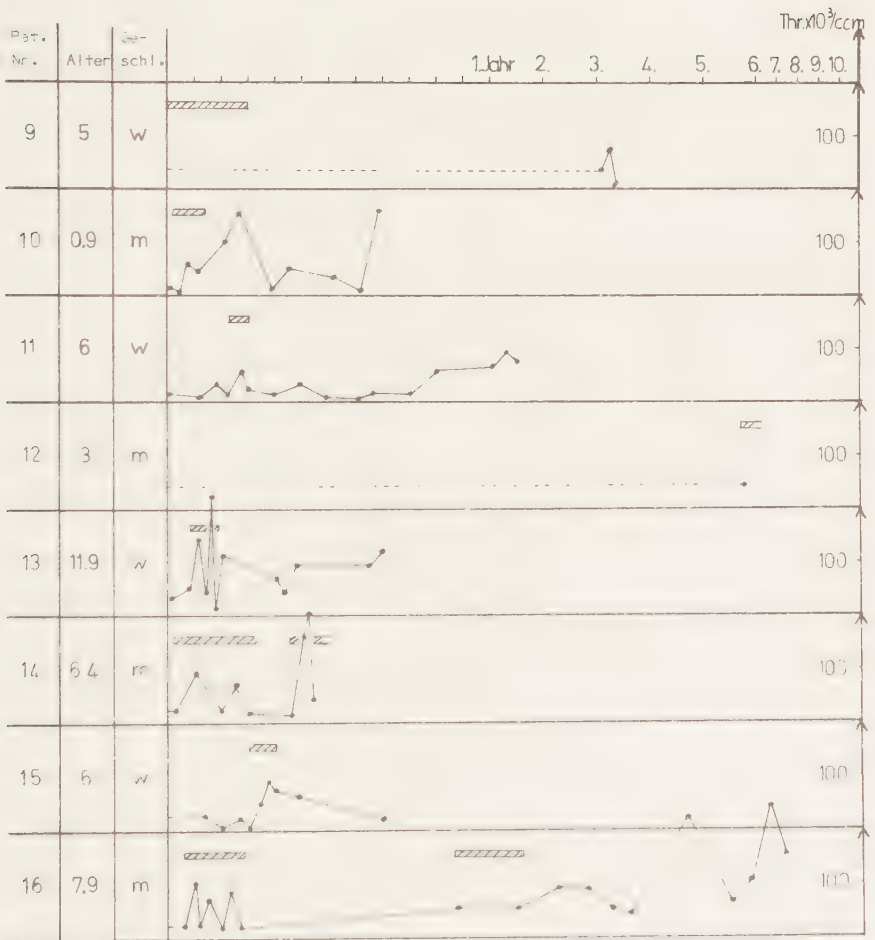
Beispiel In Zeile 3 sind 3 Kinder zuerst mit Glukokortikoiden und anschließend mit Immunglobulinen behandelt worden.

(Die Reihenfolge der Maßnahmen von links nach rechts entspricht nicht einem Therapieplan und dessen Reihenfolge der Medikation)

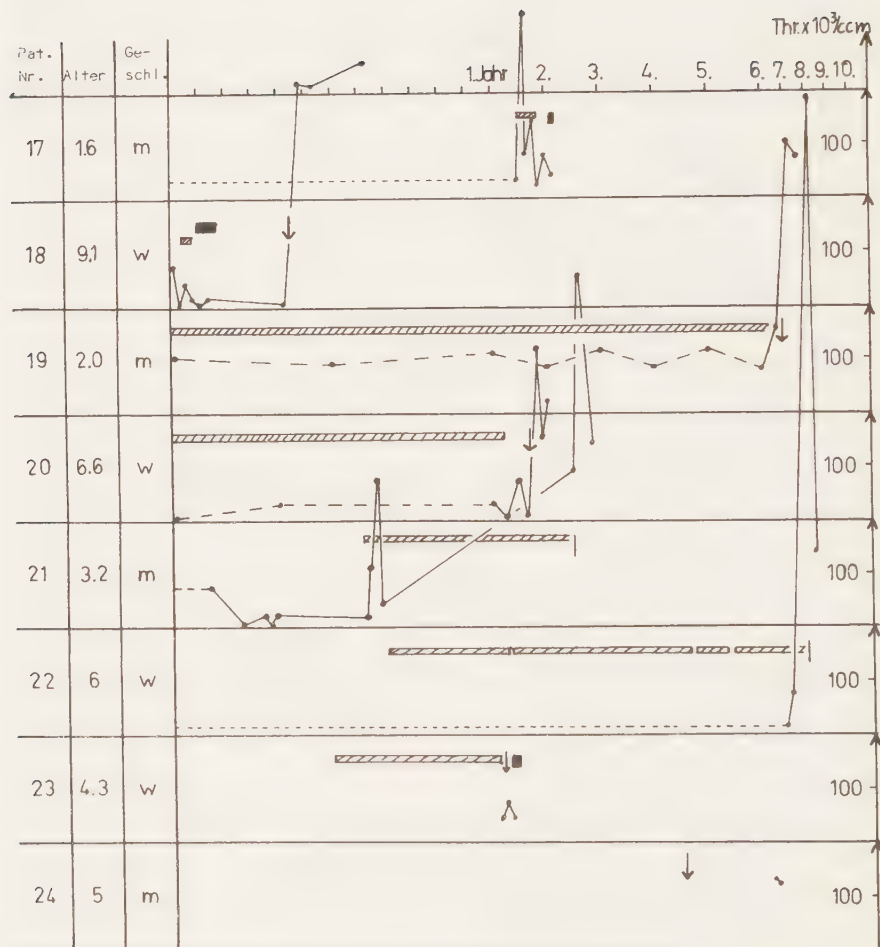
Tab. 16/1



Tab. 16/2



Tab. 16/3



Taf. 16 Thrombozytenverlauf, näherungsweise, bei 24 Kindern mit chronischer ITP.

Spalte 1 Pat. Nr. (s. auch zugehörige Akten-Nr. der Kinderklinik im Anhang)

" 2 Alter des Patienten bei Auftreten der ersten Symptome der Purpura
Ø 5,9 Jahre, Median 5,0 Jahre

" 3 Geschlecht w = weiblich, m = männlich
Gesamtverteilung: 11 w : 13 m

" 4 Thrombozytenverlauf
Zeitachse x = waagrecht, Angabe der Krankheitsdauer in Jahren in der
ersten Zeile
Thrombozytenwerte y = senkrecht, Zahlenwerte am rechten Tabellenrand

- - - - - genaue Werte unbekannt

Symbole für die Therapiearten:

 Glukokortikoidbehandlung

 Immunglobulintherapie

x Vincristin

 Azathioprin

↓ Splenektomie

Blut- und Laboratoriumsbefunde	Anzahl patholog. Befunde	dbzgl. erhobene Befunde	Anteil patholog. Werte
Thr. Antikörper pos.	5	19	26,3 %
KMP: Megak. vermehrt	8	20	40 %
BB: Leukozyt. > 11 000	3	24	12,5 %
DBB: Eos > 6 %	2	24	8,3 %
Stabk. > 5 %	1	24	4,2 %
Gerinnungsstatus:			
HRZ verlängert	6	6	100 %
Recalc. Zeit n. Howell	2	3	66,6 %
BZ/GZ	2	5	40 %
Quick < 60 %	4	21	19,1 %
Rumpel-Leede	6	8	75 %
TEG patholog.	4	8	50 %
Elektrophorese: α 1 erhöht			
α 2 "	7	16	43,8 %
β erniedrigt	1	16	6,3 %
γ "	9	16	56,3 %
Splenomegalie	5	23	21,7 %
fastbare Lymphknoten	15	25	60 %

Tab. 17 Blut- Laboratoriumsbefunde bei 24 Patienten mit chronischer ITP

Bei den Blut- und Laboratoriumsbefunden waren, ausgenommen der erniedrigten Thr.-werte, bei über der Hälfte der Untersuchten folgende Parameter pathologisch: Heparin-Recalcifizierungszeit (HRZ), Thrombelastogramm (TEG), Recalcifizierungszeit nach Howell, Rumpel-Leede.

3.41 Chronische ITP ohne spezifische Behandlung

2 Kinder hatten keine spezifische Therapie erhalten (s. Tab. 15, Zeile 1). Einer dieser beiden Jungen (Nr. 2) hatte als Neugeborenes 13.000 Thr./mm³. Die Wassermann-Reaktion war direkt nach der Geburt positiv gewesen, eine weitere Kontrolle nach 10 Tagen negativ. Die Thr. stiegen spontan nach

4 Wochen auf 216.000/mm³. Ein Klinikaufenthalt aus anderem Grund im Alter von 2 Jahren, erbrachte Werte um 80.000 Thr./mm³. Die Untersuchung des Knochenmarks zeigte ein thrombopoesearmes Mark.

Der zweite Junge (Nr. 1) hatte mit 4 Jahren Thr. im Bereich von 60 - 94.000 /mm³. Bei weiteren Kontrollen 1-2 mal pro Jahr wurden bis zum 15. Lebensjahr zwischen 82 und 192.000 Thr./mm³ gezählt.

3.42 Chronische ITP mit Glukokortikoidtherapie

Von insgesamt 24 Kindern mit chronischer ITP, sind 21 mit Glukokortikoiden behandelt worden. Dies war bei 20 Kindern die Erstbehandlung.

Unter einer Dosierung von initial 0,25 - 3,0 mg/kgKG (Ø 2,1 mg, Median 2,0 mg von 18 dokumentierten Werten) bzw. niedriger dosierter Langzeitmedikation, dauerte die Therapie zwischen 6 Tagen (Nr. 18, Abbruch wegen latentem Diabetes mellitus) und 6,5 Jahren (Nr. 22), im Durchschnitt 9,4 Monate, Median 9 Wochen. Genau bekannt war die Therapiedauer von 19 Kindern.

Bei 11 Kindern (Nr. 5 - 10, 12, 19, 20, 22, 23) war die Steroidtherapie auswärts begonnen und bei 6 Kindern auch von den dortigen Ärzten wieder abgesetzt worden. Nur von einem Patienten (Nr. 19) war unter Dauermedikation von 1/2 mg/kgKG Cortidelt^R, nach Auskunft der Eltern, bekannt, daß die Thr. ständig um 100.000/mm³ schwankten.

Von 14 Patienten waren Werte bei Thr.-kontrollen bekannt und alle dieser Patienten erreichten zu Beginn der Steroidmedikation Werte über dem sogenannten "safe level". 7 Patienten zwischen 57 und 100.000 Thr./mm³ und 7 Patienten zwischen 105.000 und 280.000 Thr./mm³. Diese Werte waren das Maximum nach dem ersten stetigen Anstieg seit Therapiebeginn und wurden zwischen dem 4. und 15. Tag nach Einnahme erreicht (Ø 7,5 Tage, Median 7,5 Tage). Nur bei einem Mädchen dieses Patientenkollektivs war 8 Tage vor dem 2. erfolgreichen Steroidzyklus, eine erste Medikation mit der halben Dosis (1 mg/kgKG) erfolglos abgebrochen worden (Nr. 15). Im

weiteren Verlauf der Behandlung, fiel bei 9 Kindern die Anzahl der Thr. wieder unter $30.000/\text{mm}^3$ ab, bei 2 Patienten auf 42 und $45.000 \text{ Thr.}/\text{mm}^3$ (safe level) und bei 2 Patienten war der weitere Verlauf unbekannt. Bei einer Patientin (Nr. 5) wurde überschneidend eine Ig G-Behandlung begonnen und ein Mädchen wurde entlassen. Der Thr.-abfall war meist zusammen mit einer Dosisreduktion zu beobachten gewesen.

Diese o. g. Schwankungen der Thr.-werte konnten bei langfristigen Kontrollen wiederholt aufgefunden werden, z. B. zeigte ein Mädchen nach anfänglichen kleinen Schwankungen am 14. Tag einen Abfall von 225 auf $13.000 \text{ Thr.}/\text{mm}^3$ (Nr. 13).

Die Patientin Nr. 22 mit der längsten Therapiedauer von 6,5 Jahren, war in Abständen von jeweils ungefähr einem Jahr immer wieder wegen verstärkter Blutungsneigung, trotz Dauermedikation, stationär behandelt worden. Bei Aufnahme in der Kinderklinik Mainz wurden $5.600 \text{ Thr.}/\text{mm}^3$ gezählt, trotz der Einnahme von $0,14 \text{ mg/kgKG}$ Prednyliden jeden 2. Tag mit 2-tägiger Wochenendpause.

In diesen unkonstanten Thr.-werten war oft das Absetzen der Therapie begründet. Bei einem Jungen (Nr. 16) war dies nach $1 \frac{1}{2}$ jähriger Therapie der Fall gewesen. Nach 3 weiteren Jahren ohne Therapie, mit Thr.-werten zwischen 46 und $92.000/\text{mm}^3$, erreichte er im Alter von 14 Jahren Thr.-zahlen im Normbereich. Dies wurde einer Spontanremission zugeschrieben. Bei anderen Kindern mußten noch weitere Behandlungsmöglichkeiten versucht werden, um eine vollständige Remission zu erlangen.

3.43 Chronische ITP mit immunsuppressiver Therapie

4 Patienten wurden mit Immunsuppressiva behandelt, 3 mit Azathioprin und einer mit Vincristin.

3.431 Behandlung der chronischen ITP mit Azathioprin

Zu dieser Behandlung entschloß man sich nach erfolgloser Glukokortikoidtherapie, bzw. Splenektomie. 2 Kinder erhielten 2,7 mg/kgKG/d Azathioprin, bei einer Therapiedauer von 6, 9 und 27 Tagen. Eine langfristige Thr.-kontrolle fand nur bei einer Patientin statt mit 9.000 Thr./mm³ nach 4 Monaten, gerechnet ab Therapiebeginn. Bei dem zweiten Mädchen war es, nach telefonischer Auskunft durch den Hausarzt, ca. 1 Jahr nach Therapiebeginn, zur Spontanremission gekommen. Bei dem 3. Patienten ließ sich der weitere Verlauf nicht in Erfahrung bringen.

Pat. Nr.	Alter	Geschl.	Krankh.-dauer bei Ther.-beg.	Vorbehand- lung	Thr. vor Azathioprin	Dosis von Azathiopr.	Thr. nach Azathiopr.
17	2,8	männl.	1,6 Jahre	Glukokort.	30 - 38.000 Thr./mm ³	2,7 mg/kgKG /d für 6 d	--
18	9,1	weibl.	0,5 Jahre	Glukokort.	9 - 26.000 Thr./mm ³	1,5 mg/kgKG /d für 4 Wo. n. 4 Mon.	9.000/mm ³
23	4,9	weibl.	0,5 Jahre	Glukokort. Splenekt.	32 - 57.000 Thr./mm ³	2,7 mg/kgKG /d für 9 d	n. 1 Jahr Remission

Tab. 18 Behandlung von 3 Kindern mit chronischer ITP durch Azathioprin. Thrombozytenverlauf während und nach der Therapie war von einem Kind bekannt. Keine Nebenwirkungen beschrieben.

3.432 Behandlung mit Vincristin

Eine Vincristin-Therapie wurde nur bei einem Patienten mit chronischer ITP in der Kinderlinik angewendet (Nr. 3). Nach Erkrankungsbeginn im Alter von 9,4 Jahren, erhielt der Junge insgesamt an 10 Tagen je 0,5 g/kgKG Immunglobulin (s. 3.45). Im Anschluß an eine darauf folgende Prednisonbehandlung über 50 Tage mit maximal 2 mg/kgKG/d (3.41), wurde eine Vincristin-Therapie begonnen. Der Patient erhielt im Abstand von 10,7

und 16 Tagen 4 x 0,05 mg/kgKG Vincristin. Die Thrombozyten stiegen ab dem 7. Tag nach Behandlungsbeginn sprunghaft von 37 auf 437.000/mm³ am 10. Tag, fielen jedoch wieder langsam auf 19.000 Thr./mm³ am 53. Tag, nach Beginn der Vincristin-Therapie, ab.

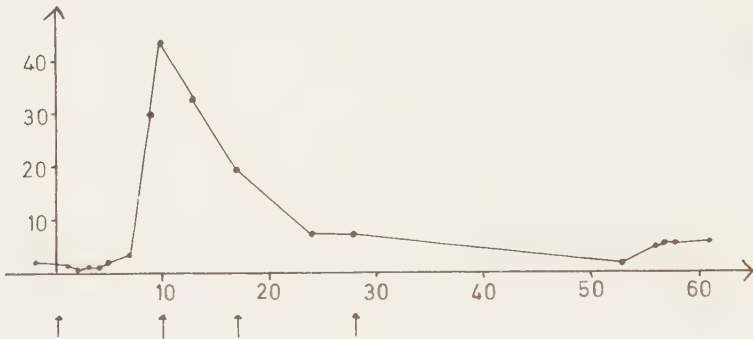


Abb. 12 Behandlung eines Jungen mit chronischer ITP mit 4 x 0,05 mg/kgKG Vincristin (↑). Krankheitsbeginn mit 9,4 Jahren und Vorbehandlung mit Immunglobulin und Prednison. Die Thrombozyten lagen vor Beginn der Therapie zwischen 16 und 48.000/mm³.

Der Junge litt während der Therapie an Fieber, Nausea und Emesis. Nach Abfall der Thrombozyten unter 30.000/mm³, traten erneut Sugillationen, Petechien und Epistaxis auf.

Eine weitere Therapiemöglichkeit ist folgende:

3.44 Behandlung durch Splenektomie

Bei 7 Kindern (Nr.18 - 24) wurde eine Heilung über die Entfernung der Milz versucht. Die Splenektomie wurde in Tav. 15 bei einem Kind als Ersttherapie angegeben, da über mögliche vorangegangene Therapien nichts in Erfahrung zu bringen war. 6 Kinder waren zuerst mit Glukokortikoiden

behandelt worden. Die Vorbehandlung mit Steroiden dauerte bei einem Kind 6 Tage, bei Abbruch wegen latentem Diabetes mellitus, und bei 5 Kindern zwischen 7 Monaten und 6 Jahren, mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 30,2 Monaten und einem Median bei 24 Monaten. Die Krankheitsdauer betrug bis zur Operation zwischen 12 Monaten und 7 Jahren ($\emptyset$ 44 Monate, Median 30 Monate). Das älteste Kind war bei der Operation 13,1 Jahre alt, das jüngste 4,9 Jahre ($\emptyset$ 8,4 Jahre, Median 8,2 Jahre). 5 dieser Operationen fanden vor 1972 statt (1969:2, 1971:2, 1972:1), die sechste 1975 und die siebte 1980.

5 Kinder wurden nach der Operation mit Thr.-werten im Normbereich entlassen. Bei 3 dieser Patienten waren die Thr. postoperativ auf Werte $> 500.000/\text{mm}^3$ angestiegen (505,654 und 1.192.000), bei 2 Patienten auf Werte $< 500.000/\text{mm}^3$ (320 und 420.000). Eine Patientin erreichte maximal $74.000 \text{ Thr.}/\text{mm}^3$ (Nr. 23), und wurde daraufhin noch mit Azathioprin behandelt (s. 3.431). Der 7. Patient war 2 Jahre nach seiner Splenektomie bei ITP, wegen Epistaxis ohne Stillstand in die Klinik gekommen, mit Thr.-werten zwischen 124 und $130.000/\text{mm}^3$. Über die Werte unmittelbar vor und nach der Splenektomie, sowie vorhergegangene Therapien war keine Information zu erhalten. Demzufolge war schlecht zu beurteilen, ob die Splenektomie mit oder ohne Erfolg verlaufen war.

Die letzte hier beschriebene und neueste Möglichkeit die ITP zu behandeln, ist die Immunglobulintherapie.

3.45 Chronische ITP mit Immunglobulintherapie

4 an chronischer ITP erkrankte Kinder, wurden mit Immunglobulinen * behandelt. Bei einem Kind war dies die erste Behandlung seit Krankheitsbeginn, während 3 Patienten zuvor Glukokortikoide erhalten hatten. Die

* Den Firmen Biotest und Immuno wird für die Überlassung der für die Behandlung notwendigen Präparate gedankt.

Dosierung war analog der von Imbach (12,13) veröffentlichten Angaben: 0,4 g/kgKG zu Beginn der Therapie jeweils an 5 aufeinanderfolgenden Tagen und, wenn nötig weitere Einzelgaben in der gleichen Dosierung. Der Verlauf der Thrombozytenwerte wurde bei jedem Kind einzeln dargestellt.

a

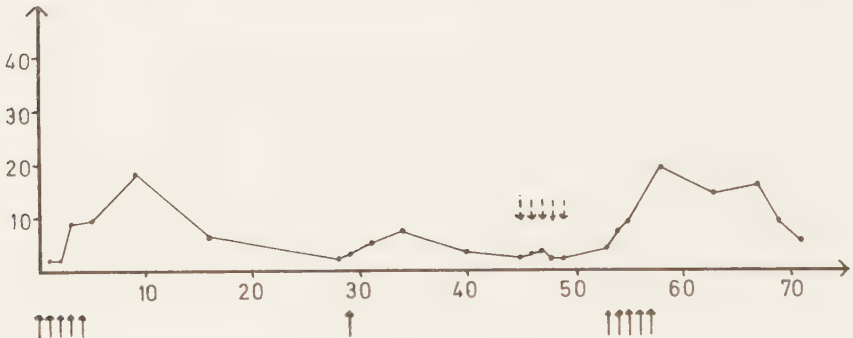


Abb. 13 Das 14-jährige Mädchen erhielt insgesamt 11 x je 0,4 g/kgKG Intraglobulin (↑). Die ITP war seit 1,5 Jahren bekannt und eine hochdosierte Cortisonbehandlung hatte keinen nachhaltigen therapeutischen Effekt gehabt. (↓↓↓↓↓) Gabe von Gammavenin^R in der gleichen Dosierung von 0,4 g/kgKG.

Die Diagnose der ITP war bei dieser Patientin (Nr. 4) im Alter von 13,6 Jahren gestellt worden. Bei einer sofort begonnenen Prednisontherapie über 5 Monate, stiegen die Thr. anfangs von 30 auf maximal 234.000/mm³, im weiteren Verlauf blieben sie zwischen 20 - 120.000 Thr./mm³. Bei der daran anschließenden Immunglobulintherapie (5 x 0,4 g/kgKG Intraglobulin^R) war ein Anstieg der Thr. von 27 auf 184.000/mm³ am 8. Tag zu verzeichnen. Nach einem Abfall der Thr. auf 25.000/mm³ am 26.Tag wurde eine weitere Infusion verabreicht. Der darauf folgenden Zunahme der Thr. auf 73.000/mm³ am 34. Tag, folgte wieder ein Abfall auf 25.000 Thr./mm³ nach 11 Tagen. Ein Versuch einer Therapie mit pepsinbehandeltem IgG (Gammavenin^R), d. h. mit zerstörte Fc-Stück, zeigte nach 5-tägiger Therapie in analoger Dosierung, keinen Effekt auf die Thr.-zahlen.

Am 53. Tag entschloß man sich erneut zu einem 5-tägigen Zyklus mit Immunglobulinen (Intraglobin^R). Danach blieben die Thr. über 14 Tage auf Werten $> 100.000/\text{mm}^3$, mit einem Maximum von $194.000 \text{ Thr.}/\text{mm}^3$ am letzten Tag der Intraglobin^R Gabe.

Die 12. Infusion am 114. Tag seit Beginn der Behandlung mit Immunglobulinen, mußte wegen eines anaphylaktischen Schocks abgebrochen werden. Die vorangegangenen Infusionen hatte das Mädchen gut vertragen.

Eine weitere spezifische Therapie fand bisher nicht statt. Bei Thr.werten zwischen 11 und $94.000/\text{mm}^3$ seit 1,5 Jahren, war keine starke Blutungsneigung festgestellt worden, lediglich vermehrte Hämatombildung und eine Hypermenorrhoe war aufgefallen.

b

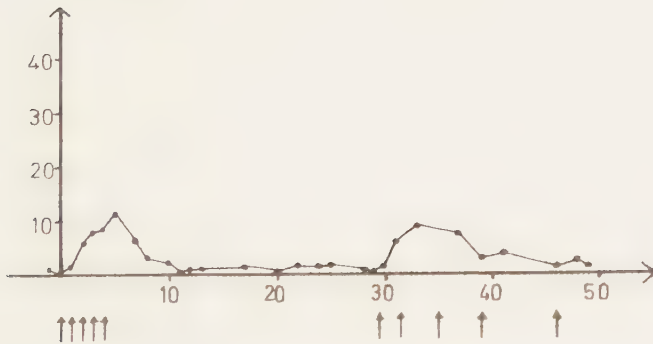


Abb. 14 Bei Beginn der Erkrankung erhielt der 9,4-jährige Junge als Ersttherapie insgesamt $10 \times 0,5 \text{ g/kgKG}$ Intraglobin^R (↑). Anschließend wurde er mit Steroiden und Vincristin behandelt.

Nachdem die Erkrankung bei dem 9,4-jährigen Jungen (Nr. 3) festgestellt worden war, erhielt der Patient bei 1.500 Thr./mm^3 sofort $5 \times 0,5 \text{ g/kgKG}$ Intraglobin^R. Am 6. Tag nach Therapiebeginn lagen die Thr. bei $115.000/\text{mm}^3$, fielen jedoch innerhalb der folgenden 6 Tage auf Werte um 10.000 Thr./mm^3 ab. Bei weiteren 5 Einzelinfusionen im Abstand von 2, 3, 4 und 7 Tagen, 4 Wochen nach Therapiebeginn der Immunglobulingaben, stiegen die Thr. während der ersten 3 Infusionen à $0,5 \text{ g/kgKG}$ Intraglobin^R auf maximal $92.000/\text{mm}^3$, während der letzten beiden Infusionen auf maximal $39.000/\text{mm}^3$. Die weitere Behandlung wurde mit Steroiden und Vincristin fortgeführt. (s. 3.42 und 3.432)

Auf die Immunglobulin-Infusionen reagierte der Junge nur am 2. Tag mit Erbrechen. Das IgG stieg bis auf 3478 mg/100 ml .

c

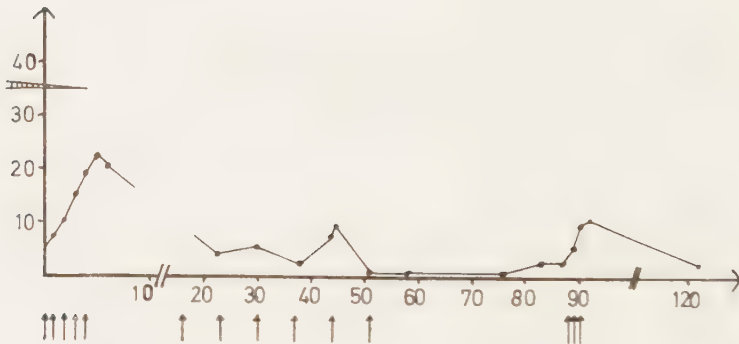


Abb. 15 Unter Ausschleichen aus der Prednisontherapie (—), begann am 5. aufeinanderfolgenden Tagen die Immunglobulintherapie (Endobulin^R) mit $0,4 \text{ g/kgKG}$ (↑). Weitere 6 Infusionen folgten im Abstand von 12 und dann jeweils 7 Tagen. Als Vorbereitung zu einer Thr.-markierungsuntersuchung, erhielt das 12-jährige Mädchen am 88. - 90. Tag $3 \times 0,4 \text{ g/kgKG}$ Endobulin^R. Die ITP war seit 9 Monaten bekannt gewesen.

Nach Erkrankungsbeginn im Alter von 11,6 Jahren, wurde das Mädchen zuerst 2 x 3 Wochen mit Prednison behandelt. Im Anschluß daran wurde nach 9 Monaten eine Immunglobulintherapie begonnen, mit $5 \times 0,4 \text{ g/kgKG/d}$ Endobulin^R unter gleichzeitigem Ausschleichen aus der Prednisonmedikation. Während der Therapie stiegen die Thr. von 58 auf $226.000/\text{mm}^3$. 12 Tage nach der letzten Infusion, erhielt die Patientin noch 6 Einzelinfusionen im Abstand von je einer Woche. Die Thr. lagen während der ersten 5 Infusionen zwischen 23 und $91.000/\text{mm}^3$, nach der letzten Infusion und die folgenden 4 Wochen unter $10.000 \text{ Thr.}/\text{mm}^3$ (Nr. 5).

wegen einer Thr.-markierungsuntersuchung, waren 3 Endobulin^R-Infusionen in gleicher Dosierung gegeben worden (88. - 90. Tag). Daraufhin stiegen die Thr. auf $105.000/\text{mm}^3$. 4 Wochen später wurden $21.000 \text{ Thr.}/\text{mm}^3$ gezählt.

Die Infusionen waren ohne Nebenwirkungen vertragen worden und gingen mit einer Erhöhung des Serum IgG, sowie der γ -Fraktion der Elektrophorese einher.

Bei der Thr.-markierungsuntersuchung ergab sich eine Thr.-überlebenszeit von 1 Tag.

d

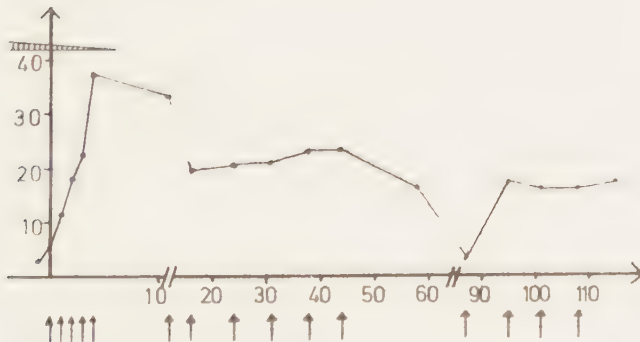


Abb. 16 Eine seit 4 Monaten bestehende ITP, wurde zuerst mit Prednison behandelt. Unter Ausschleichung aus dieser Therapie erhielt der 11-jährige Junge 5 x 0,4 g/kgKG Endobulin^R (†) und weitere 6 Einzelinfusionen gleicher Dosierung im Abstand von 7, 6, 8, 7, 7 und 6 Tagen. Nach einem erneuten Thr.-abfall erhielt der Junge nochmals 4 Infusionen, die erste mit 0,25 g/kgKG, die folgenden^R in der schon vorher verwendeten Dosierung von 0,4 g/kgKG Endobulin^R.

Bei Erkrankungsbeginn in Alter von 9,7 Jahren, wurden 4.000 Thr./mm³ festgestellt und eine Steroidbehandlung eingeleitet. Nach nochmaligem Abfall der Thr. und erneuter Steroidmedikation, wurde nach insgesamt 4 Monaten eine Immunglobulintherapie begonnen. Aus der Glukokortikoidbehandlung schlich man gleichzeitig aus. Am 5. Tag der Therapie mit 0,4 g/kgKG/d Endobulin^R, stiegen die Thr. auf maximal 379.000/mm³. Unter Fortsetzung der Behandlung, mit 6 x je einer Infusion in der o. g. Dosierung pro Woche, lagen die Werte bei 200.000 Thr./mm³.

Nach Absetzen der Behandlung fielen die Thr.-werte innerhalb von 4 Wochen auf 30.000 ab, so daß man sich nochmals zur Gabe von 4 Infusionen Endobulin^R im Abstand von je einer Woche entschloß. Die Thr. stiegen wieder in den Normbereich > 150.000 Thr./mm³.

Die Behandlung mit Immunglobulinen war gut vertragen worden (Nr. 6).

Von den seit 1969 zusammengestellten Fällen, war es bei einer Patientin zu einer tödlichen Hirnblutung gekommen. Dieser Verlauf soll hier gesondert dargestellt werden.

4. Akute ITP mit tödlichem Verlauf nach Hirnblutung

Die Patientin erkrankte im Alter von 12,5 Jahren mit Epistaxis und Hautblutungen. In stationärer Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus, 2 Wochen nach Krankheitsbeginn, wurde die Diagnose der ITP gestellt. Die Thr. lagen während des 9-tägigen Aufenthalts zwischen 3 und 14.000/mm³.

Das Knochenmark war unauffällig, außer einer Vermehrung der Megakaryozyten. Eine Therapie wurde nicht begonnen.

Die daraufhin ca. wöchentlich ambulant vorgenommenen Thr.-kontrollen, ergaben Werte zwischen 5 und 8.500 Thr./mm³. 3 Wochen nach Entlassung wurden nach vermehrten Hautblutungen 3.000 Thr./mm³ gezählt und eine Steroidmedikation begonnen, mit 0,3 mg/kgKG/d 6 α -Methylprednisolon über 3 Tage, 0,3 mg/kgKG/d über 4 Tage und 0,1 mg/kgKG/d als Dauertherapie. 4 Tage nach Therapiebeginn wurden 4.000 und 9 Tage nach Therapiebeginn 3.000 Thr./mm³ gezählt. An diesem Tag, d. h. 10 Wochen nach Beginn der Erkrankung, erlitt das Mädchen ein Bagatelltrauma. Nach Kopfschmerz und Erbrechen kam es später zur Eintrübung und Bewußtlosigkeit. Nach der Einweisung in das Klinikum Mainz, wurde im Computertomogramm eine ausgedehnte temporobasale Blutung mit Einbruch in den IV. Ventrikel und Hirnstammkompression diagnostiziert. Trotz neurochirurgischer Versorgung, starb das Mädchen 14 Tage später.

5. D I S K U S S I O N

Die idiopathische (oder immune (22)) thrombozytopenische Purpura (ITP) ist eine erworbene hämorrhagische Erkrankung mit gesteigertem Thr.-abbau im RES, der durch antithrombozytäre Immunglobulin G Antikörper verursacht wird, die gegen Plättchen-assoziierte Antigene gerichtet sind. Zur Abgrenzung gegenüber anderen Thrombopenien s. Abb. 17.

Die Diagnose der ITP wird gestellt bei Thr.-werten $< 100.000/\text{mm}^3$ (28), wobei oft Megathrombozyten beschrieben werden (14, 22), oder verringerter Thr.überlebenszeit (14, 23) und normalen Thr.-zahlen, im Fall der Kompensation der Thrombozytolyse. Der Knochenmarksbefund ist, außer einer gelegentlichen Vermehrung meist junger Megakaryozyten, normal, d. h. nicht malignomverdächtig. Ferner wird die Diagnose gesichert bei Vorliegen von gebundenen Thr.-Antikörpern (platelet-associated Ig G antibody = PAIgG) (22) und/oder gleichzeitig gebundenem C₃, das in 58 % der Fälle nachgewiesen wird, wenn PAIgG vorhanden ist (14). Eine gleichzeitig bestehende Sepsis (4) oder Hypergammaglobulinämie (14) ist auszuschließen. Weitere wichtige Differentialdiagnosen, gegen die die ITP abzugrenzen ist, ist eine primäre System- oder hämatologische Erkrankung mit o. g. Symptomen (14, 28) oder die Einnahme eines Toxins, das eine Thrombopenie verursachen kann (28).

Eine Splenomegalie, die bei Erwachsenen, die an ITP erkrankt sind, nicht üblich ist, kann bei Kindern in 5 - 10 % der Fälle auftreten. Die Milz wird als Hauptproduktionsort der Antikörper (PAIgG) angesehen, mit einer bei ITP bis zu 6-fach gesteigerten Rate (22) und meist auch als Hauptabbauort der Antikörper-beladenen Thrombozyten (14).

Die ITP ist, nach Abklärung der genannten Kriterien, eine Ausschlussdiagnose (22), wie sie auch für die in dieser Arbeit beschriebenen Kinder gestellt wurde.

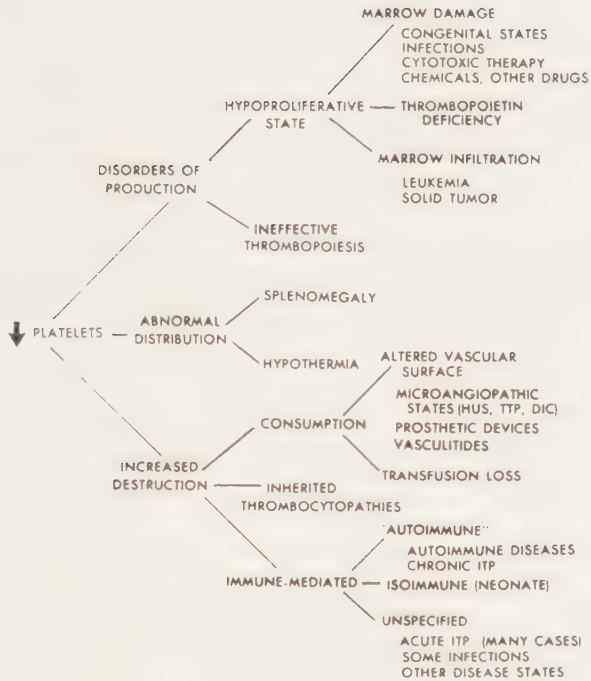


Abb. 17 Klassifikation der Thrombozytopenien bei Kindern nach Lightsey

Abb aus: Lightsey, A. Thrombocytopenia In Children In: Pediatric Clinics of North America 1980,27 ,294

Die Thr.-werte liegen in 80 % der Fälle (27) unter $40.000/\text{mm}^3$, in dieser Zusammenstellung sogar in 90,8 % (96 % bei der akuten und 79,2 % bei der chronischen ITP). Werte $> 100.000 \text{ Thr.}/\text{mm}^3$ wurden bei 2 Patienten angegeben. Beide Kinder waren vor der Untersuchung in der Kinderklinik der Universität Mainz, mit Steroiden bzw. durch Splenektomie wegen chronischer ITP behandelt worden, und die Thr.-zahlen vor dieser Therapie lagen nicht

vor.

Die Thrombozytenüberlebenszeit wurde nur bei 2 Kindern mit chronischer ITP ermittelt, bei beiden war sie von normal 8 - 10 Tagen (22) auf einen Tag verkürzt.

Im Knochenmark, das zum Ausschluß anderer Erkrankungen bei insgesamt 68,5% der Patienten (57% mit akuter und 83,3% mit chronischer ITP) untersucht worden war, fand sich in 26% der Fälle eine Vermehrung der Megakaryozyten. Dieser Anteil war bei beiden Formen der ITP identisch. Die bei einigen Kindern als jung beschriebenen Megakaryozyten, haben als Zeichen ihrer Unreife vermindertes Zytoplasma, das vakuolisiert, wenig granuliert und mehr basophil erscheint, bei vermehrter Kernlappung und größerem Gesamtdurchmesser, (20).

In Einzelfällen wurde nach antinukleären Antikörpern (ANA) gesucht, um den systemischen Lupus erythematoses (SLE) auszuschließen, da Thrombopenien gelegentlich, d. h. in 3 (20) bis 16% (14) der Erkrankungen, als Prodrom oder begleitend zu Autoimmunerkrankungen auftreten. Dazu gehören außer dem o. g. SLE die hämolytische Anämie (Evans Syndrom), Hyperthyreoidismus (Grave's disease), rheumatische Arthritis und Nephritis. Untersuchungen des HLA-Systems bei der ITP ergaben bisher unterschiedliche Ergebnisse (14, 22)

Die gebundenen Thr.-antikörper sind mit beweisend für die ITP (22). Ein in der Routine brauchbarer Test für diese Antikörper (PAIgG) wurde z. B. 1979 von Lightsey (16) veröffentlicht. Vor dieser Zeit waren mit dem sog. "serum assay" nur indirekte Thr.-Ak zu erfassen. In der Univ.klinik Mainz war erst seit neuerer Zeit, die direkte Bestimmung der Thr.-Ak mit der Immunfluoreszenz-Methode möglich, die eine qualitative Aussage erlaubt. Die zuvor nur bestimmten freien Thr.-AK im Serum mit der KBR, wurden bei 25,8% der Patienten gefunden, ohne Unterschied zwischen der akuten (23,8%) und der chronischen (26,8%) Form. Pawelski (24) beschrieb sogar ausschließlich negative Ergebnisse bei der Suche nach Thr.-Ak mit dem Komplement-Fixationstest, bei insgesamt 158 Patienten.

Diese Antikörper im Serum korrelieren, im Gegensatz zu den PAIgG nicht mit der Thr.-zahl, Thr.-überlebenszeit und dem klinischen Verlauf (5, 22). Die von Lightsey (16) veröffentlichten Werte lagen für das PAIgG bei chronischer ITP um das $\emptyset$ 2,7 fache ($3,95 \pm 1,09$ ng IgG/ 10^9 Thr.), bei der akuten ITP aber um das $\emptyset$ 8,7 fache ($12,55 \pm 8,87$ ng IgG/ 10^9 Thr.) über der Norm von $1,45 \pm 5,8$ ng IgG/ 10^9 Thr.) bei 100% positiven Resultaten. Damit scheint die Messung des PAIgG eine Unterscheidungshilfe zwischen akuter und chronischer ITP zu bieten. Eine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zu anderen Berichten (Tab. 19 n. Mc Millan (22)) liegt in den unterschiedlichen, bisher nicht standardisierten Testverfahren.

ASSAY	CONTROLS		PATIENTS		POSITIVE RESULTS (%)
	NO. STUDIED	PAIgG * µg / platelets	NO. STUDIED	PAIgG * µg / platelets	
Complement lysis inhibition					
Dixon et al. ¹	16	300 ± 50	17	500-3400	100
Hegde et al. ¹⁰	17	4.5 (1.5-7.0)	29	7-72	96
Hauch and Rosse ¹¹	21	4.1 ± 2.9	16	77.5 ± 24.1	88
Kelton et al. ^{12,13}	30	4.7 ± 3.1	32	41.6 ± 32	91
	39	2.2 ± 0.1	37	20.0 ± 25	91
Kernoff et al. ¹⁴	48	1.8-14.8	17	21-213	100
Lab anti-IgG					
Lunken et al. ¹⁵	70	1.2 ± 0.4	31	3.8 ± 3.8	94
Radioactive Coombs' test					
Clines and Schreiber ¹⁶	20	2.4 ± 2.5	50	5-48	90
Enzyme-linked anti-IgG					
Nel and Stevens ¹⁷	25	8.4 ± 3.5	9	100-405	78
Leportier et al. ¹⁸	10	0.06 ± 0.02	11	0.2-1.7	100
Glycophorcin Protein A					
Hymes et al.	11	11.4 ± 7.4	35	150 ± 145	92
Immunodiffusion					
Morse et al. ¹⁹	20	3.8 ± 1.9	14	8.4-54.5	100

*Data are reported as the mean ± SD or as the mean and range.

Tab. 1 Quantifizierung des Plättchen-assoziierten IgG (PAIgG) in einer Kontrollgruppe und bei Patienten mit chronischer ITP.

Tab. aus: Mc Millan R., Chronic Idiopathic thrombocytopenic purpura
N Engl J Med 1981;304:1137

Das PAIgG ist bei der chronischen ITP gegen ein Thr.-assoziiertes Antigen gerichtet (22). Ob nun dieses Ag zusammen mit dem Ak als Komplex am Thr. angelagert ist oder selbst Teil der Thr.-oberfläche ist, ist beides möglich (7). So legten unterschiedliche Resultate bei der Messung des PAIgG bei akuter und chronischer ITP nahe, daß bei beiden Formen unterschiedliche Zerstörungsmechanismen bestehen (16). (s. auch Abb. 18 und 19)

Lightsey (16) nimmt an, daß bei der akuten ITP virusinduzierte Immunkomplexe entweder an der Thr.-oberfläche adsorbiert sind, oder durch den Thr. phagozytiert werden. Dies erklärt auch, daß bei der akuten ITP 8-fach höhere PAIgG - Werte bestimmt wurden, als PAIgG - antigen Sättigungseinheiten an Milzkulturen errechnet wurden (16: 10). Die Affinität dieser virusinduzierten Immunkomplexe zur Thr.-membran, machen die Thr. empfänglich für die Sequestration in der Milz und anderen Organen des RES (30).

Nicht nur die unterschiedliche Pathogenese, sondern auch Ätiologie und Verlauf, lassen bei der akuten und der chronischen ITP an zwei unterschiedliche Erkrankungen denken (30).

Akute ITP

An akuter ITP erkranken vorwiegend Kinder. Die Erkrankung hat eine sehr gute Prognose für eine spontane und vollständige Remission. Mit der Entwicklung einer chronischen ITP muß in 5 - 28 % aller Erkrankungen gerechnet werden (12, 14).

Der niedrige Anteil von Kindern, die an akuter ITP erkrankt waren, in dieser Arbeit von 67,1 %, lag vermutlich in der Selektion des Krankenguts bis zur Einweisung in eine Universitätsklinik begründet. Die chronische ITP ist damit relativ überrepräsentiert. Eine ähnlich konzipierte Studie, die auch versuchte einen Gesamtüberblick über die in einer Klinik be-

handelten Patienten mit ITP zu geben, zeigt eine Verteilung von 59,5 % an Erkrankten mit akuter ITP (28). Zahlen von über 90 % an akuten Verläufen, wie sie von Lusher/Zuelzer (19) veröffentlicht wurden, kommen nach Exclusion von denjenigen Patienten zustande, die mit der schon feststehenden Diagnose einer chronischen ITP überwiesen wurden.

Die Krankheitsdauer, die zur Unterscheidung zwischen der akuten und der chronischen ITP verwendet wird, ist diejenige Zeitspanne, die zwischen dem Krankheitsbeginn, d. i. dem Auftreten der ersten Symptome und der Remission lag, bzw. bei den chronischen Fällen, die Zeit bis zum Datum des aktuellsten Thr.-werts, der verfügbar war. Als Remission wurde der Anstieg und spontane Verbleib der Werte im Normbereich, d. i. zwischen 150 und 400.000 Thr./mm³, bezeichnet. Bei der akuten ITP liegt die Krankheitsdauer gewöhnlich unter 6 Monaten, bei 50 % der Patienten sogar unter 4 Wochen (27, 28). In dieser Arbeit wurde die Grenze zur chronischen ITP bei 6 Monaten gezogen (14,22,27), die von einigen anderen Autoren erst ab 1 Jahr gesetzt wird (19, 26, 27).

Die akute ITP wird meist mit abruptem Beginn (27) und einer saisonalen Häufung in Winter und Frühjahr beschrieben. Bei den in Mainz behandelten Kindern waren im Juli mit 18 % die meisten Neuerkrankungen zu verzeichnen, gefolgt von 14 % im März und 10 % im Mai. In allen anderen Monaten lag die Inzidenz zwischen 4 und 8 %.

Das jahreszeitlich bedingte Auftreten und vorhergegangene Erkrankungen in 50 (20, 22) bis 85 % (27, 19) der Fälle, führten zu der Zusatzbezeichnung "postinfektiös" (30) oder "postviral" (20) bei der akuten ITP.

1/3 der vorausgegangenen Erkrankungen sind als Infektionskrankheiten mit Exanthem und 2/3 als Infektionen der oberen Luftwege, sowie febrile Erkrankungen beschrieben (27, 28). Die ITP kann auch im Anschluß an Impfungen, Gastroenteritiden und bakterielle Infektionen auftreten (27). Bei 15 - 50 % der Kinder, die an akuter ITP erkrankt waren, hatte keine Infektionskrankheit oder Impfung stattgefunden (27). Gründe hierfür können in der Definition einer signifikanten Erkrankung liegen, der Zeit zwischen

vorausgegangener Erkrankung und Beginn der ITP und in der Frage, ob der Untersucher die Beziehung zwischen der Infektion und der ITP anerkennt und/oder dokumentiert (27). Auch inapparente Rötelninfektionen (Ferguson, A., Volpato, S. n. 28) oder der subklinische Verlauf viraler Infektionen (Ferguson, A. n. 19) sind als Ursachen genannt worden.

Virusinfektionen sind an der Ätiologie der akuten ITP maßgeblich beteiligt (14, 19, 22), auch benannt als "pupurigenic viral infections" (30). Sie liefern die Ausgangssituation für Immunkomplexformationen, die für die akute ITP verantwortlich gemacht werden (s. Abb 18) (17). Zu Typ und Schwere der nachfolgenden Thrombopenie hat die vorhergegangene Erkrankung keine Beziehung (28). Das Intervall zwischen Infektion und den ersten Symptomen der Purpura wird zwischen 2 Tagen und 6 Wochen (22, 27, 28) angegeben, üblicherweise liegt es bei 2 - 3 Wochen (14).

Die Ergebnisse unserer Studie waren bzgl. der vorausgegangenen Infektionen ähnlich. 76 % der Patienten gaben folgende Krankheiten an: bei 1/4 trat ein Exanthem auf, 2/3 hatten Infekte der oberen Luftwege oder Erkrankungen ohne Exanthem und 3 Kinder (7 %) waren zuvor gegen Viruskrankheiten geimpft worden. In der Mehrzahl der Fälle fanden sich Erkrankungen viraler Genese, doch trat auch ein Fall von akuter ITP nach Scharlach auf.

Die akute ITP kann bei Kindern in jedem Alter auftreten und betrifft Jungen und Mädchen in gleichem Maße (14, 19, 20, 26 - 28). Das Haupterkrankungsalter wird zwischen dem 1. und 6. Lebensjahr angegeben (20, 22, 27, 28).

Simons war aufgefallen, daß Patienten die innerhalb von 14 Tagen nach Einsetzen der Purpura einen Arzt aufsuchten, zu 78,2 % eine akute ITP entwickelten, während Patienten die nach dieser Zeit kamen, nur zu 15,4 % an der akuten Form erkrankten. Dies spricht für das auffällige und plötzliche Einsetzen der Purpura bei der akuten ITP.

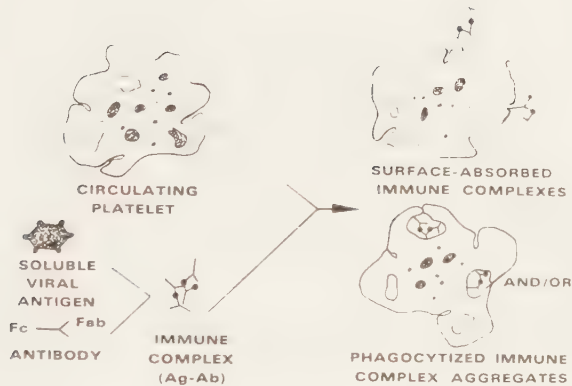


Abb 18 Die möglichen Mechanismen der Zerstörung oder Verletzung der Thrombozyten und nachfolgender Beseitigung der Thrombozyten bei Kindern mit akuter ITP werden schematisch aufgezeigt. Die signifikant höheren Levels von PAIgG, bei der akuten gegenüber der chronischen Form der ITP, wie sie von Lightsey gefunden wurden, können mit der Interaktion der Thr. mit Immunkomplexen erklärt werden, die während einer Immunantwort auf eine Infektion gebildet wurden. Vorangegangene Infektionskrankheiten sind häufig der akuten ITP beigeordnet.

Abb. aus: Lightsey AL, Koenig HM, McMillan R, et al.: Platelet-associated immunoglobulin G in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. J. Pediatr., 1979, 94: 201.

Von den insgesamt 53 Kindern mit akuter ITP dieser Arbeit, waren 21 Mädchen und 32 Jungen. Die Kinder waren zwischen 6 Monaten und 13 Jahren alt, mit einem Häufigkeitsgipfel bei 5 Jahren ($\bar{x} = 6,7$ Jahre). Im Gegensatz zu den von Simons (28) veröffentlichten Zahlen, daß der Anteil an akuter ITP erkrankter Kinder, bei den älter als 10-jährigen bei 15,4 % liegt, waren es in dieser Arbeit 63,2 % (4 ♀ : 8 ♂) und damit fast der gleiche Anteil wie bei den jünger als 10-jährigen mit 66,1 %, Simons gab hierbei 67,8 % an.

Die Geschlechtsverteilung stimmt mit der sonst üblichen gleichen Verteilung nicht überein, wofür es keine Erklärung gibt.

Intermittierende Verlaufsform der ITP

Diese seltene Form ist definiert, nach Karpatkin (14), als eine analog zur akuten ITP auftretende Thrombopenie, mit verminderter Thr.-überlebenszeit. Innerhalb von 6 Monaten hat eine Remission einzutreten, die für mindestens 3 Monate, bis zu der nächsten thrombopenischen Episode anhalten muß. D. h. die Thr.-werte und die Thr.-überlebenszeit liegen ständig im Normbereich.

Es wurden bisher bis zu 5 wiederkehrenden Blutungsepisoden beschrieben, über ein Intervall von 4 bis 18 Jahren.

Simons führt in seiner Studie 3 Patienten mit dieser Erkrankung auf. Die Patienten waren jünger als 10 Jahre, 2 erhielten wegen stärkerer Gefährdung Steroide, während einer ohne Behandlung remittierte.

Bei der Zusammenstellung aus der Mainzer Kinderklinik erfüllten 2 Patienten diese Kriterien. Beide waren nur während ihrer 2. Blutungsepisode hier in Behandlung gewesen. Thr.-werte von der ersten Thrombopenie oder des Intervalls dazwischen lagen nicht vor. Bei beiden kam es spontan zu Remissionen, so daß eine Unterscheidung zu zwei möglicherweise einzeln aufgetretenen Thrombopenien nicht getroffen werden kann. Der weitere Verlauf war nicht bekannt.

Die Frage, ob es sich bei dieser Untergruppe der Erkrankung möglicherweise um jeweils unabhängig voneinander aufgetretene akute Formen der ITP gehandelt haben könnte, wurde in der Literatur bisher noch nicht diskutiert.

Chronische ITP

Die chronische ITP ist hauptsächlich eine Erkrankung von Erwachsenen. Dies zeigt sich auch bei Kindern, da z. B. Jugendliche > 10 Jahre häufiger erkranken (76,9 %) als diejenigen jünger als 10 Jahre (15,4 %) (28).

Der meist schleichende Beginn, läßt oft retrospektiv nur schwierig das Einsetzen der Purpura bestimmen (27). Nach einer Krankheitsdauer von mehr als 6 Monaten wird von "chronischer ITP" gesprochen, analog der Definition für die akute Form (17). Danach ergaben sich bei 30,4 % dieser Studie chronische Verlaufsformen. Eine mögliche Erklärung dieses, im Vergleich zur Literatur mit 5 - 28 % (14) recht hohen Prozentsatzes, wurde schon bei der akuten ITP zu geben versucht.

Von 7 Kindern (29,2 %) ist das Erreichen von normalen Thr.-werten bekannt:

5 der 7 insgesamt splenektomierten Kinder (71,4 %) und 2 als Spontanremissionen. Davon in einem Fall (Nr. 16) ca. 6,5 Jahre nach Krankheitsbeginn, bzw. 5 Jahre nach Ende der Glukokortikoidtherapie, bei dem zweiten Kind (Nr. 23) ca. 1 Jahr nach Ende einer 9-tägigen Azathioprinbehandlung, d. i. 1,5 Jahre nach Krankheitsbeginn.

Auch bei der chronischen Form war in dieser Studie in 25 % der Fälle, eine vorausgegangene Erkrankung angegeben worden. Bei der schwierigen Festlegung des genauen Krankheitsbeginns, wird vermutet, daß einige der angegebenen Krankheiten erst nach Beginn der ITP aufgetreten sind. Soweit bisher bekannt, hat eine vorausgegangene Erkrankung keinen Einfluß auf das Entstehen der chronischen ITP.

Die Ätiologie dieser immunpersistierenden (22) oder autoimmunen (14) Thrombopenie, wird in einem, schon vorher erwähnten, Plättchen-assoziierten Antigen gesehen, das entweder ein natives Thr.-membranmolekül (I), also ein Autoantigen, oder ein fest haftendes zirkulierendes Molekül ist, das nativ (II), also Autoantigen, oder fremd (III) sein kann, da es nach diversen Waschungen und Gelfiltrationen noch vorhanden ist. Nach (I)

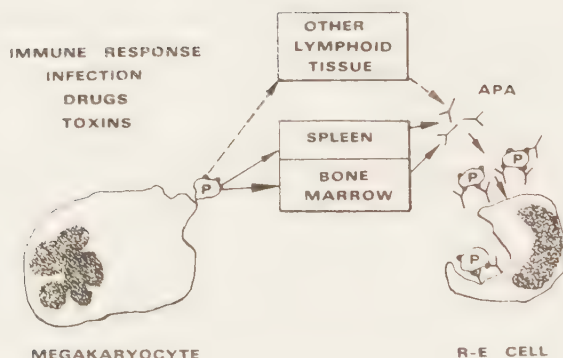


Abb. 19 Bei der chronischen ITP kann die Interaktion von Immunologischen, sowie Faktoren aus dem Umfeld zur Ausbildung oder Erkennung von Plättchen-assoziiertem Antigen führen. Eine primäre Immunantwort gegen dieses Antigen resultiert in der Produktion antithrombozytärer Antikörper. Die durch Antikörper sensibilisierten Thrombozyten werden im RES beseitigt.

Abb. aus: Lightsey, AL, Thrombocytopenia In Children. Pediatric Clinics of North America, 1980, 27:304.

und (II) wäre die chronische ITP eine Autoimmunerkrankung, nach (III) eine normale Reaktion des Immunsystems. Das native Thr.-membranantigen (I) könnte sich, z. B. während eines Stadiums der Megakaryozytenreifung manifestieren (s. Abb 19). Im Fall der normalen Immunantwort (III) würde zuerst die Milz die Ak-Produktion aufnehmen, dann aber auch das Knochenmark über zirkulierende Gedächtniszellen. Wenn sich dies bewahrheitet, wäre eine frühe Splenektomie indiziert (22).

Klinisches Bild und Labor

Unter diesen Rubriken haben beide Erkrankungsformen viel gemeinsam, ausgenommen der Menge an PAIgG, z. B. vermehrt auftretende Eosinophilie, die von einigen Autoren beschrieben wird (14, 19, 27). Diese trat bei den hier

ausgewerteten Patienten nur bei 3 Kindern (4 %) auf (1 x bei der akuten, 2 x bei der chronischen ITP). Eine Splenomegalie trat bei beiden Erkrankungen mit gleichen Anteilen auf: 16 % bei der akuten, und 20 % bei der chronischen ITP.

Die Purpura wird mit vermehrter Hämatombildung und Entwicklung von Petechien, sowie Ekchymosen beschrieben. Bei 1/3 kommt es zusätzlich zu Epistaxis (19, 22), oralen Schleimhautblutungen, Melaena, Hämaturie und Menorrhagien (27). Die Ausdehnung der Blutungen ist abhängig von der Thr.-zahl. Erst bei Werten unter 30 - 50.000 Thr./mm³, kann die Hämostase nicht mehr aufrechterhalten werden (14), Weiterhin ist die Blutungstendenz abhängig vom Thr.-alter, der Ak-Beladung und der Gefäßintegrität (14).

In dieser Fallzusammenstellung wurde bei allen Kindern vermehrt Hämatome und/oder Petechien festgestellt, bei 53,2 % zusätzlich noch weitere Blutungsquellen. Der höhere Anteil von Kindern mit stärkerer Blutungsneigung als in der Literatur beschrieben, unterstreicht, die wahrscheinliche Selektion. Es wurde bei der chronischen ITP nur eine etwas schwächere Blutungsneigung mit "S" + "M" 41 % (Tab. 3) gegenüber "S" + "M" 59 % bei der akuten Form vermerkt, die auch in der Vorbehandlung einiger Kinder mitbegründet ist.

Zusätzliche Abweichungen bei den Laborwerten ausgenommen der Thrombopenie, den Veränderungen bei den Megakaryozyten im Knochenmark, den Thrombozytenantikörpern und der verminderten Thr.-überlebenszeit, finden sich bei 20 % der Patienten eine hämolytische Anämie mit Hb-Abfall und Eisenmangel (14, 20). Die Leukozyten sind normal bis mittelmäßig erhöht (27), wobei eine relative Lymphozytose mit atypischen Lymphozyten auffallen kann (14).

Brauchbare Gerinnungsparameter sind die verlängerte Blutungszeit, das pathologische Thrombelastogramm und der Versuch nach Rumpel-Leede (22, 27). Besonders die Blutungszeit gilt als einfacher und aussagekräftiger in vivo Test zur Bestimmung thrombozytär bedingter hämorrhagischer Diathesen (9). Dabei ist interessant, daß die Blutungszeit bei gleichen

Thr.-werten, bei Patienten mit ITP nicht so stark verlängert ist, wie bei Patienten mit Thr.-produktionsfehlern. Dies wird als Beweis für die bessere Funktion junger Thrombozyten angesehen.

Es existiert auch die Hypothese, daß die Thr.-zahl im Blut nur den Überstand angibt, nachdem der Bedarf des Endotheliums und zur Hämostase gedeckt ist (Corn, M. n. 19).

Bei der Auswertung der Laborparameter war aufgefallen, daß die von 30 Kindern vorhandene Angabe der Blutgruppe, bei 29 Rhesus positiv war. Dies entspricht einem Anteil von 96,7 %, gegenüber der Normalverteilung von 85 %. Die Blutgruppen waren wie folgt verteilt:

A 46,6 % (Vergleichswert der Normalverteilung in Mitteleuropa nach Siegenthaler: 42 %), B 10 % (13 %), O 33,3 % (38 %), AB 6,6 % (7 %).*

* Nach Fertigstellung dieser Arbeit, erschienen Zuschriften im Lancet 1983; 1:577-578, unter dem Titel "Intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia" von Imbach, P., Jungl, T., Barandun, S., sowie Marmont, A. M., und Budde, U., Schäfer, G., Niese, D., Schmidt, R. E., bzgl. des Artikels von Dr. Salama und Kollegen (Lancet 1983; 1:193), der annahm, daß eine milde, klinisch nicht apparente Hämolyse bei Patienten mit ITP, die eine hochdosierte Immunglobulintherapie erhalten hatten, bedingt war durch die kompetitive Hemmung der Bindung der Thr. an Makrophagen durch bevorzugte Sequestration der Immunglobulin-beladenen Erythrozyten.

Ergänzend soll hierzu zu dieser Arbeit hinzugefügt, daß bei den an der Universitäts-Kinderklinik Mainz mit Immunglobulinen behandelten Kindern mit ITP, keine fortlaufende Bestimmung des Haptoglobulins stattgefunden hat, die Blutgruppen sich aber wie folgt verteilten:

akute ITP	Pat. Nr. I	Blutgruppe	unbekannt
	II		O
	III		unbekannt
	IV		B rh-neg.
	V		A Rh-pos.
chron. ITP	4		A Rh-pos.
	3		O Rh-pos.
	5		O Rh-pos.
	6		O Rh-pos.

Bei allen Patienten war es nach der Therapie zu einem Anstieg der Thr. > 100.000/mm³ gekommen. Ein Hämogl.-Abfall, der im Zusammenhang mit der Ig G-Therapie stehen kann, auf Werte < 10 mg /dl, war bei einem Patienten (Nr. IV) aufgetreten.

Die Letalität wird von < 1 % (19) bis zu < 5 % (22) angegeben. Todesursache ist dabei am häufigsten eine intrakranielle Blutung (ICH), aber auch massive gastrointestinale Blutungen werden als Grund genannt (21).

Lusher/Zuelzer stellen weiterhin die Frage, ob nicht auch andere Ursachen verantwortlich für Thrombopenien bei Kindern gewesen waren, bei denen es zu einem letalem Ausgang gekommen war, z. B. DIC, thrombotisch thrombozytopenische Purpura, hämorrhagische Enzephalitis oder SLE.

Da viele Fälle mit tödlichen Blutungen zu Beginn der Erkrankung auftreten, wie auch in dieser Arbeit, (Schulman (27) sieht das höchste Risiko in der ersten Krankheitswoche, Mc Clure (21) im ersten Monat) kann bei blutenden Patienten nach der Krankheitsdauer nicht entschieden werden, um welche Form, akut oder chronisch, es sich gehandelt hatte. Hierzu sind in Zukunft Messungen des PAIgG hilfreich. Auch zur Beantwortung der Streitfrage, ab das Risiko einer ICH durch Steroide gesenkt werden kann oder nicht, fehlt ein klinischer Beweis, den nur eine sehr umfangreiche, prospektive Studie erbringen könnte.

Das infolge der ITP, 10 Wochen nach Krankheitsbeginn verstorbene Mädchen, wurde moribund in die Universitätsklinik Mainz eingeliefert. Die Patientin hatte 14 Tage zuvor, nach einem Abfall der Thr. von 5 auf 3.000/mm³ und vermehrten Hautblutungen, 6- α -Methylprednisolon erhalten. Die Dosierung von 0,3 mg/kgKG/d lag jedoch weit unter der bei der ITP üblichen Dosis von 1 besser 2 bis 3 mg/kgKG/d Prednison. Somit kann hier einerseits keine Aussage über den Effekt der Steroide gemacht werden, andererseits auch nicht, ob die ICH vermeidbar gewesen wäre.

Therapie

Nach der hervorragenden Prognose für die ITP bei Kindern, ist die Indikation für eine spezifische Therapie sehr streng zu stellen (27). Bei mindestens 80 % der Kinder tritt eine andauernde Remission ohne jegliche Behandlung ein (27).

Eine Indikation zur Behandlung bei der akuten ITP, ist ausschließlich in der Vermeidung einer tödlichen Blutung, speziell der ICH, zu sehen. Ein hohes Risiko hierfür haben z. B. Kinder nach

- (1) Verletzungen und/oder
- (2) schwerer Blutungsneigung (= wet purpura) (22)
und/oder
- (3) Thr.-werten $< 5 - 10.000/\text{mm}^3$ (21,28).

Treffen diese Kriterien nicht zu, beruht eine Behandlung auf allgemeinen, symptomatischen bzw. supportiven Maßnahmen, wie Bettruhe, bei Blutverlust entsprechendem Ersatz und sorgfältiger Überwachung in den ersten Tagen (19,27). Bei einer Entlassung vor Erreichen der Normwerte, ist vom Schulbesuch abzuraten und eine genaue Unterweisung der Eltern notwendig, z. B. über die Vermeidung, bzw. die Frühsymptome einer ICH (19).

Bei 48,1 % der an akuter ITP erkrankten Kinder in dieser Arbeit, war keine Behandlung notwendig. Die Thr. stiegen spontan innerhalb von 6 bis 86 Tagen in den Normbereich. Analog den von Schulman (27) genannten Remissionen von 50 % der Patienten innerhalb der ersten 4 Wochen, stiegen auch hier die Thr. bei 52 % der Kinder in 4 Wochen auf Normwerte. Es schien bei Erkrankungen, bei denen Thr.-abfall und die Purpura nicht so ausgeprägt waren, eine schnellere Remission einzutreten.

Bei 2 Patienten mit chronischer ITP, war aufgrund fehlender Blutungsneigung keine Therapie begonnen worden. Karpatkin (14) spricht in diesem Zusammenhang von einem "ITP-Eisberg", d. h., daß viele Personen existieren mit Thr.-werten $< 150.000/\text{mm}^3$, aber ohne Purpura.

Die Gaben von Thr.-konzentraten gelten als Notfalltherapie zur Kontrolle schwerster Blutungen, da die in vivo Überlebenszeit transfundierter Thr. nur wenige Stunden beträgt (22,27).

Da es zu Beginn der Erkrankung bisher nicht möglich war, die verschiedenen Formen der Erkrankung zu unterscheiden, war die Behandlung beider Formen in den ersten Monaten ähnlich. Wenn eine Indikation gegeben war, folgte eine Glukokortikoidbehandlung.

G l u k o k o r t i k o i d e wurden üblicherweise als Ersttherapie bei o. g. Indikation, d. h. (1) nach Verletzungen, (2) bei schwerer Blutungsneigung und/oder (3) Thr.-werten $< 5 - 10.000/\text{mm}^3$, die bei einzelnen Autoren geringfügig voneinander abweicht, empfohlen (14, 20, 22, 26 - 28).

Nur Zuelzer/Lusher (19) beziehen die extreme Position, die Patienten zu Beginn der Erkrankung nicht zu behandeln, da bisher kein Beweis eines verminderten Risikos für die ICH erbracht wurde, und die Behauptung besteht, daß Steroide den Verlauf der Erkrankung verlängern können (3). Bei einer Dosierung von 1 - 2 bzw. 2 - 3 mg/kgKG/d Prednison für höchstens 1 - 2 Monate (14, 19, 20, 22, 26 - 28), wird sich ein möglicher thrombopenischer Effekt, induziert durch Steroide schnell erkennen lassen.

Mit einem Anstieg der Thr. kann nach 24 Stunden (14) bis 14 Tagen (22, 27) gerechnet werden, in 50 (21, 22) bis 80 % (14, 21) der behandelten Kinder. Allerdings folgt in 1/3 (19, 21) bis 2/3 (30) der Fälle eine erneute Thrombopenie nach Absetzen oder Reduktion der Dosierung. Dies sollte nur bei weiterbestehender starker Blutungsneigung zum erneuten Beginn einer zeitlich begrenzten Steroidmedikation führen (20).

Auch in dieser Übersicht über die ITP in der Mainzer Universitäts-Kinderklinik zwischen 1969 und 1982 wurden 43 Kinder mit Steroiden behandelt, das entspricht 54 % aller Kinder mit ITP. Die hohe Behandlungsrate ist auch auf die große Anzahl von chronischen Fällen zurückzuführen. Es wurden aber auch 21 (44 %) der an akuter ITP erkrankter Kinder behandelt.

Retrospektiv war bei nur 5 aller nachprüfbaren Fälle, nach den o. g. Kriterien der Beginn einer Steroidmedikation nicht unbedingt notwendig gewesen. Bei 4 Patienten war die Therapie auswärtig begonnen worden.

Die Kinder erhielten zwischen 0,75 und 4 mg/kgKG/d Prednison oder Fluo-cortolon (im Mittel zwischen 2 und 3 mg/kgKG/d) über 8 Tage bis zu 6 Monaten. In 11 Fällen wurden die Kinder länger als einen Monat, in 2 Fällen länger als 2 Monate). Die Therapie wurde zwischen dem 2. und 43. Tag nach Einsetzen der Purpura begonnen ($\bar{x}$ 12,6 Tage, Median 11,5 Tage). Ein Anstieg der Thr. , infolge der Therapie war bei 17 (77,3 %) der Kinder zu verzeichnen gewesen; im Durchschnitt begann dieser nach 4,5 Tagen (Median 4,5 Tage). Dabei schienen Kinder mit stärkerer Blutungsneigung zum Teil besonders schnelle Thr.-anstiege zu haben.

Die Werte stiegen bei 12 Patienten auf Werte $> 150.000/\text{mm}^3$, bei 6 Patienten zwischen 40 und $140.000/\text{mm}^3$. Ein kurzzeitiger Rückgang der Thr. war bei 12 Patienten (54,6 %) dokumentiert, d. h. wegen der frühen Entlassung mancher Kinder, sofort nach einem Anstieg der Thr.-zahlen, und demzufolge zu kurzer Beobachtungsdauer, muß möglicherweise mit einem höheren Anteil von erneuten Thr.-rückgängen gerechnet werden.

Die auch bei der chronischen ITP geltenden Kriterien für einen Therapiebeginn mit Steroiden von Simons/Mc Millan (22, 28) ((1) nach Verletzungen, (2) bei schwerer Blutungsneigung, (3) bei Thr. $< 5 - 10.000/\text{mm}^3$) lassen im Nachhinein bei 6 von 12 überprüfbaren Patienten, die Therapie zu Beginn der ITP fragwürdig erscheinen. Insgesamt war keinerlei Konzept in der Therapie erkennbar. Wegen dieser heterogenen Behandlung war keine statistische Auswertung möglich und Vergleiche schwierig zu ziehen.

Mc Millan (22) sieht das primäre Ziel der Behandlung der chronischen ITP in einer vollständigen Remission, ohne weitere Therapie. Dies sollte bei 80 - 90 % der Patienten möglich sein. Bei Patienten mit therapierefraktärer ITP, sollte mit der gewählten Behandlung die Thr.-zahl im sog. "safe-level" (ca. 30 - $50.000 \text{ Thr.}/\text{mm}^3$) aufrechterhalten werden können, bei gleichzeitig geringstmöglichen Nebenwirkungen. Unter dieser Ziel-

setzung sollte bei Kindern mit entsprechender Indikation, ein Zyklus (4 Wochen) mit Steroiden versucht werden. Schulman (27) schlägt einen 2. Zyklus für 4 Wochen nach einer Krankheitsdauer von mehr als 3 Monaten vor. Nach Meinung von Mc Millan (22) sei eine vollständige Remission bei der chronischen ITP nach Steroidbehandlung sehr rar, obwohl Raten bis zu 25 % beschrieben wären.

In den hier vorgelegten Fällen von chronischer ITP, war es bei einem von 21 Kindern möglich gewesen, mit Glukokortikoiden eine kostante Anhebung auf Werte $> 100.000 \text{ Thr./mm}^3$ zu erreichen, unter ständiger Therapie (Nr. 19).

Eine spontane Remission ist bei einem Jungen ca. 6,5 Jahre nach Krankheitsbeginn beschrieben. Die Steroidmedikation in den ersten 1,5 Jahren der Erkrankung hatte bei ihm nicht zum Erfolg geführt, wie auch bei keinem anderen Patienten mit chronischer ITP. Es wäre denkbar, daß unter einer Steroidbehandlung eine Remission innerhalb der ersten 6 Monate eintrat und somit zur akuten ITP gerechnet wurde, da keine z. B. PAIgG-Messung vorgenommen werden konnte. Umgekehrt ist bei allen dauerhaften Therapieerfolgen eine gleichzeitig einsetzende Spontanremission nie auszuschließen (29).

Zu einem zeitlich begrenzten Anstieg, war es bei allen Kindern gekommen, da auch das zuerst auf die Behandlung refraktäre Kind im 2. Zyklus einen Thr.-anstieg zeigte. Ob dies der Dosissteigerung oder einem Wiederholungseffekt zugrunde lag, blieb unklar.

Ein Effekt der Steroide auf die ITP läßt sich nicht bestreiten. Die Art und Weise der Wirkung ist vielschichtig. Neben einem Einfluß auf die Gefäße (14), wird über eine Suppression der Ig G Produktion (22) ein Absinken des PAIgG erreicht, was zu einer Verminderung der Sequestration (27) und damit einem Thr.-Anstieg führt. Außerdem wird die Fähigkeit des RES zu Phagozytose und intrazellulärer Verdauung vermindert, sowie die Chemotaxis der Monozyten (8, 14). Während Cohen/Gardener (3) die möglichen knochenmarkdepressiven Effekte, die eine Thrombopenie induzieren

können, hervorheben, beschreibt Simons (28) eine signifikant früher einsetzende Thr.-steigerung von mit Steroiden behandelten Patienten gegenüber unbehandelten und damit auch eine reduzierte Blutungsneigung.

Weiterhin sind die allgemein bekannten Nebenwirkungen bei einer Langzeittherapie mit Glukokortikoiden zu beachten.

Bei weiterbestehender Blutungsneigung nach Steroidbehandlung, wird schon nach 3 Monaten Krankheitsdauer eine weitergehende Therapieform empfohlen (20, 27).

Die Möglichkeit I m m u n g l o b u l i n e zur Behandlung der ITP einzusetzen, auch als Ersttherapie, ist erst seit einiger Zeit bekannt (12). Die Wirkungsweise ist bisher noch nicht genau geklärt. Nach der zu Behandlungsbeginn auftretenden Thrombocytose, die allerdings nicht so ausgeprägt ist wie nach der Splenektomie, kann man einen primären Einfluß der Immunglobuline auf das RES annehmen (12, 13). Es wird eine vorübergehende Blockade des RES, speziell durch Überladung der Fc-Rezeptoren vermutet (7), was zu einer verminderten Abbaurate führt. Dies erkläre auch die besseren Ergebnisse bei splenektomierten Patienten (12, 13). Fehr (7) bezeichnet die Immunglobulintherapie als noninvasive, zeitlich begrenzte, chemische Splenektomie. Eine Reaktion und Inaktivierung des zirkulierenden antithrombozytären Faktors oder Interferenz mit PAIgG und/oder C₃ könnte verantwortlich sein für die sofortigen Effekte, die Aktivierung von T-Lymphozyten, sowie die Suppression der B-Lymphozyten für die späten Effekte mit Ig G.

Die hier angewendete Dosierung wurde von Imbach (12) übernommen, mit 0,4 g/kgKG, die erste Applikation an 5 aufeinanderfolgenden Tagen vorgenommen und zum Erhalt der angehobenen Thr.-zahlen werden, wenn notwendig, alle 1 - 3 Wochen je 0,4 g/kgKG verabreicht. Imbach gibt zu diesem Therapieschema an, daß die effektivste und ökonomischste Dosierung noch bestimmt werden muß. Bei Erwachsenen wurden mit 1 - 1,5 g/kgKG/d (7), als auch mit 0,3 g/kgKG/d (6) vergleichbare Ergebnisse erzielt.

Intravenös infundierbare Immunglobulinpräparate werden nach verschiedenen Methoden behandelt, um eine Aggregation der Ig G Moleküle zu verhindern, die nach schlagartiger Komplement-Aktivierung eine dem anaphylaktischen Schock gleichende, akute Ag-Ak Reaktion auslösen (11). Bei einer Behandlung mit Pepsin wird das Fc-Stück zerstört (Gamma-Venin^R). Das Fc-Stück wird unter anderem erhalten, bei einer Behandlung mit β - Propiolacton (Intraglobin^R), einer pH-Modifikation (Sandoglobulin^R) und einer Lyophilisierung (Endobulin^R).

Imbach (12, 13) veröffentlichte in den Jahren 1980 und 1981 insgesamt 17 Fälle von Kindern mit ITP (7 akut und 10 chronische Verlaufsformen), die mit Immunglobulinen (Sandoglobulin^R) behandelt worden waren. Die Therapie war ohne Nebenwirkungen vertragen worden.

5 der 7 Kinder, die von Imbach behandelt worden waren, mit akuter ITP und Werten $> 300.000 \text{ Thr./mm}^3$ nach Applikation des Ig G an den ersten 5 aufeinanderfolgenden Tagen, bedurften keiner weiteren Behandlung, im Gegensatz zu den übrigen 2 Kindern mit Thr.-werten nach dem ersten Therapiezyklus von $< 200.000 \text{ Thr./mm}^3$, bei denen weitere Infusionen zum Erhalt der angehobenen Thr.-werte notwendig waren.

Von 5 an dieser Klinik behandelten Kinder mit akuter ITP hatten 3 Werte $> 300.000 \text{ Thr./mm}^3$ nach der ersten 5-maligen Infusion. Die Thr.-werte blieben auch nach Beendigung dieser Behandlung mit Immunglobulin über der Norm. Bei 2 Kindern stiegen die Zahlen nach den ersten Infusionen auf $< 200.000/\text{mm}^3$. Bei einem Jungen kam es daraufhin nur langsam zu einem spontanen Anstieg auf Werte $> 150.000 \text{ Thr./mm}^3$, bei dem zweiten Kind, waren nochmals 9 Infusionen notwendig bis zum Verbleib der Zahlen über $150.000 \text{ Thr./mm}^3$. Die Behandlung war von 3 Kindern gut vertragen worden, während 2 Kinder mit Erbrechen und Temperaturanstieg reagierten, im weiteren dann aber beschwerdefrei waren, außer Pat. IV, der einen Hb-Abfall auf 9,9 g % hatte.

Von 10 Kindern mit chronischer ITP, die Imbach (12, 13) behandelt hatte, waren 5 splenektomiert. 3 dieser Kinder erreichten gegenüber 2 nicht-splenektomierten Werten $> 400.000 \text{ Thr./mm}^3$ nach dem ersten Zyklus. Bei den 2 anderen nicht splenektomierten Kindern, waren trotz häufiger Erhaltungsinfusionen die Thr.-werte wieder abgefallen. Allerdings waren bei einem nicht-splenektomierten Kind, mit Thr.-zahlen $> 400.000/\text{mm}^3$ nach den ersten 5 Infusionen, keine weiteren Ig G-Gaben mehr notwendig.

In Mainz sind 4 Kinder mit Immunglobulinen bei chronischer ITP behandelt worden. Bei allen Kindern kam es zu einem Anstieg der Thr. auf Werte $> 100.000/\text{mm}^3$. Das Verbleiben der Werte auf dem angehobenen Niveau, war trotz der Gabe von Erhaltungsinfusionen nur bei einem Jungen (Nr. 6) möglich gewesen. Keines der Kinder war zuvor splenektomiert worden. Bei einer Patientin führte die 12. Infusion zu einer anaphylaktischen Reaktion (Nr. 4). Die vorausgegangenen Infusionen waren, auch bei allen anderen Kindern, ohne stärkere Nebenwirkungen, gut vertragen worden.

Die generelle Anwendung von hochdosierten Immunglobulinpräparaten bei allen Patienten mit ITP, ist nicht nur vermutlich nicht indiziert, sondern ist auch finanziell ganz erheblich eingeschränkt. Auch aus diesem Grund sieht Fehr (7) den Einsatz bei Langzeitapplikationen für die chronische ITP kaum gegeben. Es könnte allerdings erwogen werden zur Kontrolle akuter Blutungen, bei der Vorbehandlung zur Splenektomie (6) oder bei der sicheren Durchführung anderer chirurgischer Maßnahmen vor der Notsplenektomie.

Trotzdem ist eine Ig G-Behandlung zu Beginn der ITP, nicht nur im Hinblick auf die mögliche Unterscheidung zwischen den beiden Formen der ITP interessant, sondern auch bei Betrachtung eines Kostenvergleichs zwischen der zwar teuren Therapie, aber auch gleichzeitig verkürzten stationären Aufenthaltsdauer, besonders bei der akuten ITP, die ja besonders häufig auftritt.

Die Preise für Immunglobuline liegen laut "Roter Liste 1982" bei der folgenden Auswahl einiger Präparate bei:

Intraglobin ^R	5 g	kosten 869,37 DM	(173,87 DM/g)
Polyglobin ^R	5 g	" 896,68 DM	(179,34 DM/g)
Sandoglobulin	6 g	" 901,62 DM	(150,27 DM/g)

Dies ergibt hier einen durchschnittlichen Preis von 167,83 DM/g

Ausgehend von der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer, der in der Kinderklinik der Universität Mainz behandelten 5 Patienten mit Immunglobulin bei akuter ITP, von 11,4 Tagen, gerechnet ab dem Therapiebeginn und einem 40 kg schweren Kind, ergeben sich Kosten von:

$$\begin{aligned} 11,4 \times \text{Pflegesatz Uniklinik Mainz v. 1.9.83} & 346,45 \text{ DM} = 3\,949,53 \text{ DM} \\ + 40 \times 0,4 \text{ g IgG} \times 167,83 \text{ DM} & = 2\,685,28 \text{ DM} \\ \hline & 6\,634,81 \text{ DM} \end{aligned}$$

Als Vergleichszahl wird die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Kinder mit akuter ITP verwendet, die keine spezifische Therapie erhalten hatten, von 20,4 Tagen.

$$20,4 \times \text{Pflegesatz von } 346,45 \text{ DM} = 7\,067,58 \text{ DM}$$

(die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten mit akuter ITP und Glukokortikoidbehandlung lag bei 39,4 Tagen)

Nach diesen Zahlen sollte die Kostenfrage nicht an erster Stelle über die Behandlung mit Immunglobulinen entscheiden.

Bei der chronischen ITP, die einer Langzeitbehandlung bedarf, müssen noch weitere Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden.

Die Splenektomie ist die Therapie der Wahl bei der steroidrefraktären chronischen ITP. Die Milz ist der Hauptabbauort geschädigter oder Ak-beladener Thr. (14) und wichtigster PAIgG-Produzent (14, 22). Der Thr.-abbau kann auch in der Leber stattfinden,

besonders bei hoher Antikörper Beladung.

Die Indikation zur Splenektomie wird nach wiederholten Steroidzyklen und nicht zu beherrschenden Blutungen, nach einer Krankheitsdauer von mindestens 6 Monaten (20) bzw. 1 Jahr (26) gesehen. Schulman (27) empfiehlt die Operation auch bei gegebener Möglichkeit schwerer Blutungen und bei dem Wunsch nach normaler Lebensführung.

Die Erfolgsquote liegt mit 50 - 85 % (14, 22, 27) recht hoch. Andere Ergebnisse besagen, daß die Resultate bei steroidsensiblen Patienten besser seien (14).

Ist die Indikation zur Splenektomie gegeben, spielt der Sequestrationsort eine geringere Rolle, denn selbst wenn eine Operation ohne Erfolg bleiben sollte, scheinen weitere infrage kommende Therapien danach erfolgreicher zu sein (12, 14, 20, 27).

Der Thrombozytenanstieg erfolgt sofort mit einem Gipfel zwischen der 1. und 2. Woche (14). Werte $> 1.000.000 \text{ Thr./mm}^3$ sind vorübergehend möglich (27). Eine anhaltende Remission ist wahrscheinlicher bei Maximalwerten nach der Operation $> 500.000 \text{ Thr./mm}^3$ (14, 22). Nach der Splenektomie normalisiert sich die Thr.-überlebenszeit wieder, obwohl das PAIgG noch nachweisbar sein kann (14), z. B. bei der Übertragung als placenta-gängiger Faktor auf das Kind, oder nach Langzeitremissionen, bei denen in 30 - 40 % der Fälle das PAIgG wieder ansteigt (22).

Lightsey und Dixon veröffentlichten, daß bei 2 von 6 Kindern, die splenektomiert wurden, der PAIgG-Wert wieder in den Normalbereich zurücksank und der Erfolg der Operation damit gut erklärbar war. Bei den anderen 4 war dies allerdings nicht der Fall, aber nur 3 entwickelten eine erneute Thrombopenie, das 4. Kind hatte somit ein kompensiertes thrombocytolytisches Stadium erreicht. Es muß also noch andere Orte der PAIgG-Produktion geben.

Das Hauptrisiko der Operation liegt in den OPS (overwhelming postsplenectomy infection) (25) am häufigsten verursacht durch Pneumo-, Meningokokken und Hämophilus, bei 1,5 - 3,5 % der Fälle. Meist sind Kinder unter 6 Jahren und Patienten mit primären Erkrankungen gefährdet, die das Abwehrsystem schwächen. Die Milz ist auch Hauptfiltrationsort von einzelnen Antigenen. Es wird deswegen vorherige Impfung mit Pneumokokkenvakzine empfohlen, Penicillin für mindestens 2 Jahre bzw. bis zum 5. Lebensjahr und genaue Aufklärung der Eltern. Unter prophylaktischer Penicillingabe war auch bei Kindern mit Wiskott-Aldrich Syndrom, also mit vermehrter Infektanfälligkeit, kein Todesfall nach Splenektomie aufgetreten (18). Das Risiko scheint kontrollierbar.

Eine erneute Thrombopenie, 6 Monate bis 7 Jahre nach der Operation ist mit 20 % beschrieben. In fast der Hälfte der Fälle war sie vorübergehend, infolge einer viralen oder bakteriellen Infektion. Bei allen anderen Kindern, lag die Ursache an einer akzessorischen Milz. Eine Resplenektomie war in 93 % der Fälle erfolgreich (24).

Nach erfolgloser Splenektomie, d. h. erneute Thrombopenie kurz nach der Operation, waren 10 % der Patienten sensibel gegenüber Steroiden oder Immunsuppressiva (Azathioprin, Vincristin und Cyclophosphamid) geworden (24).

Auch in Mainz hatte die Splenektomie eine hohe Erfolgsquote mit 85,7 % im Vergleich zu anderen Therapien. Ein Patient, der 2 Jahre nach der Operation aufgenommen wurde und somit mangels genauer Daten unter erfolgloser Splenektomie eingeordnet wurde, litt wohl an einem Infekt mit vorübergehender Thrombopenie. In dem einzigen Fall von erfolgloser Splenektomie in dieser Klinik, die maximale Thr.-zahl nach der Operation betrug $74.000/\text{mm}^3$, war die, ca. nach 1 Jahr spontan eingetretene Remission, wahrscheinlich nicht durch eine 9-tägige Behandlung mit Azathioprin bedingt.

Immunsuppressiva sind bisher nicht als übermäßig erfolgreich beschrieben (14), trotz einiger Berichte, die z. B. von 50 und 61 % excellenten Resultaten nach Vincristinbehandlung sprechen (1, 10).

Die Wirkung z. B. von einer Kombination aus Cyclophosphamid und Vincristin, beruht in der Senkung des PAIgG (17, 22). Erfolgreicher sei die Behandlung bei splenektomierten Patienten.

Verschiedene Präparate sind bisher bei der Behandlung der ITP eingesetzt worden : 6-Mercaptopurin, Aktinomycin D, Cyclophosphamid, Azathioprin und Vinca Alkaloide, sowie Kombinationen daraus. Aber nur die letzten 3, der genannten Präparate, seien wirksam (22). Vincristin wird in einer Dosierung von 1 mg bzw 0,02 mg/kgKG bei Kindern alle 7 - 10 Tage verwendet. Angaben über den Erfolg der Behandlung, schwanken zwischen 0 (29) und 61 % (1). Mc Millan schlägt es zu Beginn einer immunsuppressiven Therapie vor, da meist nach 7 - 10 Tagen ein Thr.-anstieg eintritt, der aber nur von kurzer Dauer ist. Vollständige Remissionen sind selten.

Der mit Vincristin behandelte Junge in dieser Arbeit, hatte analog der o. g. Angaben am 10. Tag einen Thr.-anstieg auf $437.000/\text{mm}^3$, sowie den ebenso beschriebenen Abfall. Nach insgesamt $4 \times 0,05 \text{ mg/kgKG}$ wurde die Therapie wegen mangelndem Erfolg und wegen der Nebenwirkungen abgesetzt.

Zwischen 2 und 3 mg/kgKG Cyclophosphamid zeigen erst nach 2 - 6 Wochen einen Effekt. Bei einer Kombination von Vincristin, Cyclophosphamid und Prednison (CVP) beschreibt Mc Millan 30 - 40 % komplette Remissionen. Tritt keine Wirkung ein, ist die sicherste Methode der Langzeittherapie Azathioprin mit oder ohne Prednison in der Dosierung von 1 - 3 mg/kgKG/d (22). Bei Azathioprin wird die Wirkung nur sehr langsam, nach mehreren Monaten sichtbar (27). Simons hatte bei 7 derart behandelten Kindern keinen Erfolg.

Aus den 3 Beschreibungen in dieser Arbeit, von Patienten, die mit Azathioprin behandelt worden waren, kann keine Schlußfolgerung gezogen werden, wegen zu kurzer Behandlungsdauer und fehlender Thr.-kontollen. Die bei einem Mädchen eingetretene Remission, war sicher nicht im Zusammenhang mit der 9-tägigen Azathioprin Gabe zu sehen.

Bei allen immunsuppressiven Medikamenten sind die oft starken Nebenwirkungen und das unbekannte onkogene und mutagene Potential dieser Substanzen einzukalkulieren (22, 27, 15).

Weitere Behandlungsversuche sind mit Vinblastin-beladenen Thrombozyten unternommen worden. Budde veröffentlichte eine damit erfolgreich verlaufene Therapie, während Mc Millan auf eine Erfolgsquote von 30 % verweist und starke anaphylaktische Reaktionen erwähnt (2, 22). Plasmapherese oder Plasmaseparationen zeigen nur einen kurzzeitigen Effekt (6, 22).

Da das Hauptgewicht dieser Zusammenstellung nicht nur in einer allgemeinen Übersicht über die ITP lag, sondern speziell im Hinblick auf die Therapiemöglichkeiten, wird in der folgenden Tabelle (Tab. 20) eine Übersicht über die Heilungserfolge bei den hier behandelten Kindern gegeben.

Tab. 20	akute ITP		Ø	chronische ITP	
	excellent	gut		excellent	gut
Keine spezifische Behandlung	25			2*	2
Glukokortikoide	12	5	5		6
Immunglobuline	5			1	3
Splenektomie				5	2
Azathioprin					3
Vincristin					1

Tab. 20 Übersicht über die Heilungserfolge mit unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten bei der akuten und chronischen ITP, die in der Universitäts-Kinderklinik Mainz zwischen 1969 und 1983 erreicht wurden.
(excellent: Thr.-anstieg auf Werte > 150.000/mm³, anhaltend ohne weitere Therapie. * = Spontanremission
gut : " " " > 50.000/mm³, safe level, unter andauernder Therapie
Ø : kein oder nur kurzfristiger Thr.-anstieg)

Zusammenfassend läßt sich retrospektiv aus dieser Studie ableiten:

- 1) die akute Form ist eine Ausschlußdiagnose mit bestimmten hämatologischen Kriterien (Thr. < 100.000/mm³, KMP ohne Malignitätszeichen, Purpura, patholog. Gerinnungsparameter) die selbst limitierend ist und eine gute Prognose hat.
- 2) in der ersten Phase lassen sich speziell die chronisch gewordenen Fälle, klinisch nicht sicher unterscheiden. Hinweise auf eine verschiedene Ätiopathogenese der beiden Formen der ITP, geben z. B. das PAIgG.
- 3) die Therapie besteht in symptomatischen Maßnahmen, die die Blutung verhindern helfen. Bei der akuten ITP können bei entsprechender Indikation Glukokortikoide verabreicht werden. Die Therapien der chronischen ITP können in der Reihenfolge ihrer Anwendung nach heutigem Maßstab diskutiert bzw. empfohlen werden
 - Prednison
 - Splenektomie
 - Immunsuppressiva und ZytostatikaHochdosiertes Immunglobulin G, das in der Regel einen günstigen Verlauf bei der akuten ITP bewirkt, scheint auch bei der chronischen Form zu vorübergehendem Anstieg zu verhelfen. Wegen des erheblichen Aufwandes in verschiedener Hinsicht, ist die Behandlung auf besondere Situationen limitiert, z. B. präoperativ oder vor Zahnextraktionen etc..

Überraschenderweise zeigt die hier vorgelegte Studie, daß erstaunlich viele Kinder mit schwieriger, therapierefraktärer ITP von der Splenektomie profitiert haben, wobei deren Komplikationen keinesfalls außer Acht zu lassen sind, und die Operation von prophylaktischer Penicillin-gabe und einer Pneumokokkenvakzination begleitet sein muß.

Die zukünftige Diagnostik und Therapie von akuter und chronischer ITP sollte detaillierte immunologische Parameter beinhalten, damit eine Thrombopenie anderer Genese (z. B. SLE etc.) sicher abgegrenzt werden kann und die Differentialdiagnose gegen die Arzneimittel-induzierte Thrombopenie leicht gefällt werden kann.

Die hier vorgelegten Ergebnisse belegen deutlich, daß die Handhabung der ITP zu verschiedenen Zeiten außerordentlich variabel war, was eine therapeutische Unsicherheit verrät. Wie anderswo, wird auch hier der Wunsch nach einer prospektiven, gegebenenfalls randomisierten Studie geäußert.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Diagnose der idiopathisch thrombozytopenischen Purpura (ITP) wird nach Ausschluß von Thrombopenien anderer Genese, wie z. B. bei hämatologischen Erkrankungen, bei SLE, induziert durch Arzneimittel oder der Thrombopenie bei Neugeborenen, gestellt. Ursache der erhöhten Sequestrationsrate, ist ein an die Thrombozyten assoziierter Immunglobulin G Antikörper (PAIgG).

Da bisher noch kein einheitliches Behandlungsschema existiert, wurden die einzelnen Therapiemöglichkeiten retrospektiv auf ihren Einfluß auf die Erkrankung und ihren Verlauf bei 79 Kindern untersucht, die zwischen 1969 und 1983 in der Universitätskinderklinik Mainz wegen der ITP behandelt worden waren.

Die akute ITP tritt fast ausschließlich bei Kindern, meist im Anschluß an eine Infektionskrankheit, auf, die die Grundlage für die, die Thrombopenie verursachenden Antikörper bildet, sowie für die jahreszeitlich bedingte Häufung in Winter und Frühjahr. Die Symptome der Purpura setzen abrupt ein, wobei Mädchen und Jungen gleichermaßen, gehäuft im Alter zwischen 2 und 6 Jahren, betroffen sind. Nach einer Krankheitsdauer von 1 bis 2 Monaten, spätestens jedoch nach 6 Monaten, kommt es zur spontanen Remission.

Eine spezifische Therapie ist, ausgenommen die symptomatischen und supportiven Maßnahmen, eigentlich nicht notwendig. Allerdings wird mit Glukokortikoiden (z. B. 2 - 3 mg/kgKG/d Prednison) oder neuerdings mit hochdosierten i. v. Immunglobulinen versucht, bei entsprechender Indikation, d. h. (1) nach Verletzungen und/oder (2) schwerer Blutungsneigung und/oder (3) Thr.-werten unter 5 bis 10.000/mm³, das Risiko einer lebensbedrohlichen, meist intrakraniellen Blutung, die in 1 - 5 % aller Erkrankungen (in dieser Studie 1,2 %) zu einem letalen Ausgang führt, zu senken.

Nach dem Einsatz von Steroiden, kam es in dieser Untersuchung bei 90,4 % aller mit akuter ITP behandelten Kinder, zu einem, häufig nur kurzfristigen Anstieg der Thrombozyten, nach der Therapie mit Immunglobulinen in allen Fällen zum Erreichen von Thr.-zahlen im Normbereich. 48,1 % der Patienten hatten keine spezifische Therapie erhalten.

Die akut-rezidivierende Form, entspricht dem Verlauf und demzufolge auch der Behandlung einer akuten ITP, die nach Erreichen von Thr.-werten im Normbereich, spätestens nach 6 Monaten, und einem krankheitsfreien Intervall von mindestens 3 Monaten erneut ein- oder mehrfach auftritt.

Die chronische ITP, verursacht durch einen persistierenden PAIgG, eventuell autoimmuner Genese, der gegen ein fest haftendes oder in der Thr.-membran integriertes Antigen, das möglicherweise megakaryozytär bedingt ist, gerichtet ist, betrifft hauptsächlich Erwachsene, gehäuft Frauen (2 - 4 ♀ : 1 ♂). Die chronische Form tritt in 7 - 28 %, in dieser Studie in 30,4 % der Fälle auf, was der Selektion des Krankenguts zugeschrieben wird. Eine Unterscheidung zur akuten ITP, die bisher nur über die Krankheitsdauer von mehr als 6 Monaten erfolgte, wird in Zukunft über die quantitative Bestimmung des PAIgG schon zu Beginn der Erkrankung möglich sein. Spontanremissionen sind in seltenen Fällen möglich, bei dieser Zusammenstellung 8,3 % aller an chronischer ITP erkrankten Kinder.

Eine Behandlung ist bei entsprechender Blutungsneigung notwendig. Zu Beginn werden zeitlich auf 4 Wochen begrenzte Zyklen mit Glukokortikoiden (z. B. 2 - 3 mg/kgKG/d Prednison) vorgeschlagen, die in allen Fällen dieser Studie zu einem oft nur kurzfristigen Anstieg der Thrombozyten, zumindest über das sog. "safe level" von 30 - 50.000 Thr./mm³ führten. Es existieren individuell große Unterschiede, ab welcher Thr.-zahl mit verstärkter Blutungsneigung zu rechnen ist.

Die Indikation zur Splenektomie soll nicht nur anhand einer therapieresistenten Blutungsneigung beurteilt werden, sondern auch zusammen mit der psychischen Belastung durch die Angst vor Blutungen und der Einschränkung der Lebensqualität etc. In der Literatur, wie auch in dieser Studie, konnten sehr gute Erfolge in 50 - 85 %, hier 85,7 % der Fälle erreicht werden. Dies erklärt man damit, daß die Milz als Hauptort der Sequestration, sowie auch der Produktion der gegen die Thr. gerichteten Antikörper angesehen wird.

Trotz der guten Erfolge ist das Risiko der OPS (overwhelming post-splenectomy infection), gehäuft bei Kindern < 6 Jahre, einzukalkulieren, weswegen immer eine prophylaktische Langzeitpenicillingabe und Pneumokokkenvakzination vorgenommen werden soll.

Nach erfolgloser Splenektomie, sollten zunächst nochmals Steroide auf ihr Ansprechen versucht werden, bevor die Behandlung mit Zytostatika oder Immunsuppressiva in Erwägung gezogen wird. Trotz erfolgversprechender Veröffentlichungen von Einzelfällen, ist im allgemeinen kaum mit einem Erfolg bei der Gabe von Azathioprin, Cyclophosphamid oder Vincristin zu rechnen. Besonders bei Kindern sollten die nicht vorhersehbaren Nebenwirkungen berücksichtigt werden.

Die Gabe von Immunglobulinen bei der chronischen ITP führte in allen Fällen zu einem Thr.-anstieg zwischen dem 1. und 6. Tag nach Therapiebeginn, der aber nur in einem Fall durch regelmäßige weitere Infusionen anhaltend war. Aus verschiedenen Gründen (Applikationsart, anaphylaktoide Reaktionen, Kostenfrage etc.) wird diese Behandlung speziellen Indikationen vorbehalten bleiben, wie z. B. chirurgische Eingriffe, Zahnextraktionen etc.

Nur durch eine prospektive Studie könnte ein genauer Vergleich zwischen den Therapiearten gezogen werden. Aus dieser Studie läßt sich ableiten, daß zu häufig und zu lange mit Steroiden behandelt wird, was durch ein fehlendes Therapieschema erklärt wird. Speziell

bei den chronischen Fällen, war die Splenektomie, unter Berücksichtigung des Risikos, die Behandlung mit der höchsten Rate an Langzeitremissionen. Zytostatika sollten nur in schwierigsten Einzelfällen, vornehmlich bei Erwachsenen in Betracht gezogen werden. Die Behandlung mit Immunglobulinen kann wegen der geringen Zahl an bisher behandelten Kindern, schlecht beurteilt werden, obwohl hier in allen Fällen ein Thr.-anstieg eingetreten ist, bei der akuten ITP auch als Langzeitremission.

Wichtig sind auch genaue Richtlinien, ab wann eine Behandlung notwendig wird, da ab einer Anzahl von 30 - 50.000 Thr./mm³ ein normales Leben auch ohne das Erreichen von Normwerten möglich ist.

7. A N H A N G

Pat. Nr in Grafik	entspricht	Akten Nr. in der Kinder- klinik d. Univ. Mainz
Abb. 2	Nr. 1	831/76
	2	1095/74
	3	3246/74
	4	516/76
	5	1432/77
	6	1279/78
	7	1585/74
	8	1451/75
	9	1858/70
	10	2150/78
	11	928/79
	12	1647/80
	13	3324/74
Abb. 3	1	3818/76
	2	747/73
	3	2755/74
	4	1198/75
	5	1769/77
	6	2255/74
	7	2125/74
	8	917/75
	9	2414/76
	10	1738/79
	11	2198/80
	12	388/77
Abb. 4	1	1738/72
	2	2854/71
	3	2169/73
	4	1627/70

	5	102/72
	6	1509/72
	7	2247/73
	8	2010/70
Abb. 5	1	3081/70
	2	2005/73
	3	1293/69
	4	111/72
Abb. 6	1	688/72
	2	505/78
	3	963/72
	4	2612/70
	5	2453/70
Abb. 7		3359/81
Abb. 8		3262/81
Abb. 9		3273/81
Abb.10		3028/82
Abb.11		2439/81
Tab. 8	1	1738/72
	2	2854/71
	3	2169/73
	4	1627/70
	5	102/72
	6	1509/72
	7	2247/73
	8	2010/70
Tab. 9	1	3081/70
	2	2005/73
	3	1293/69
	4	111/72

Tab. 10	1	688/72
	2	505/78
	3	963/72
	4	2612/70
	5	2453/70
Tab. 11	1	3908/75
	2	823/74
	3	1291/76
	4	3643/80
	5	817/71
akut-rez. ITP	1	544/77
	2	536/81
ITP mit tödl. Ausgang		2620/80
chron. ITP	1	2434/69
	2	206/75
	3	3142/81
	4	3965/80
	5	3510/82
	6	1. . .
	7	38/77
	8	998/76
	9	2920/75
	10	2120/81
	11	3571/78
	12	2395/73
	13	1812/72
	14	555/73
	15	2060/74
	16	543/73
	17	1190/72
	18	2850/80
	19	961/69
	20	1571/71

21	1094/75
22	1105/71
23	520/72
24	1953/69

8. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 Ahn, Y.S., Harrington, W.J., Seelman, R.C., Eytel, C.S.: Vincristine therapie of idiopathic and secondary thrombocytopenias
N. Engl. J. Med. 1974; 291:376
- 2 Budde, U., Schmidt, R., Gerloff, J., Etzel, F.: Therapie einer refrak-
tären idiopathisch-thrombozytopenischen Purpura mit Vinblastin-
beladenen Thrombozyten. Blut 1979; 39:139
- 3 Cohen, P., Gardner, F.H.: The thrombocytopenic effect of sustained
high-dosage Prednisone therapy in thrombocytopenic purpura
N. Engl. J. Med. 1961; 265:611
- 4 Corrigan, J.J.: Thrombocytopenia: A laboratory sign of septicemia in
infants and children. Pediatrics 1974; 85:221
- 5 Dixon, R., Rosse, W., Ebbert, L.: Quantitative determination of anti-
body in idiopathic thrombocytopenic purpura.
N. Engl. J. Med. 1975; 292:230
- 6 Ell, C., Reim, E., Domschke, S.: Hochdosierte Immunglobulin-Therapie
bei chronisch idiopathischer thrombozytopenischer Purpura.
Dtsch. med. Wschr. 1982; 107:1211
- 7 Fehr, J., Hofmann, V., Kappeler, U.: Transient reversal of thrombocyto-
penia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose
intravenous gamma globulin. N. Engl. J. Med. 1982; 306:1254
- 8 Handin, R.I., Stossel, T.P.: Effect of corticosteroid therapy on the
phagocytosis of antibody-coated platelets by human leukocytes.
Blood 1978; 51:771
- 9 Herold, G.: Thrombozytopenien. In: Herold, G. Innere Medizin
Köln 1982/83:63
- 10 Hiscönmez, G., Sinasi, Ö.: Vincristine for treatment of chronic idio-
pathic thrombocytopenia in children,
N. Engl. J. Med. 1977; 296:454

- 11 Hitzig, W. H.: Therapeutische Anwendung von Immunglobulinen bei Kindern. Blut 1980; 40:215
- 12 Imbach, P., Barandun, S., Baumgartner, C., Hirt, A., Hofer, F., Wagner, H.P.: High-dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. Helv. paediat. Acta 1981; 46:81
- 13 Imbach, P., Barandun, S., d'Apuzzo, V., et al.: High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet 1981; 1:1228
- 14 Karpatkin, S.: Autoimmune thrombocytopenic purpura. Blood 1980; 56:329
- 15 Krause, J.R.: Chronic idiopathic thrombocytopenic Purpura (ITP): Development of acute non-lymphocytic leukemia subsequent to treatment with cyclophosphamide. Medical and Pediatric Oncology 1982; 10:61
- 16 Lightsey, A.L., Koenig, H.M., Mc Millan, R.: Platelet-associated immunglobulin G in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatrics 1979; 94:201
- 17 Lightsey, A.L.: Thrombocytopenia in children. In: Pediatric Clinics of North America 1980; 27:293
- 18 Lum, L.G., Tubergen, D.G., Corash, L., Blaese, R.M.: Splenectomy in the management of the thrombocytopenia of the Wiskott-Aldrich syndrome. N. Engl. J. Med. 1980; 302:892
- 19 Lusher, J.M., Zuelzer, W.W.: Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Pediatrics 1966; 66:971
- 20 Mc Clure, P.D.: Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: Diagnosis and management. Pediatrics 1975; 55:68
- 21 Mc Clure, P.D.: Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Am. J. Dis. Child. 1977; 131:357

- 22 Mac Millan, R.: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.
N. Engl. J. Med. 1981; 304:1135
- 23 Özsoylu, S., Allahverdi, H., Läleli, Y., Pirnar, A.:
Platelet survival in childhood idiopathic thrombocyto-
penic purpura in remission. Pediatrics 1976; 89:388
- 24 Pawelski, S., Konopka, L., Zdziechowska, H.: Recurrence of throm-
bocytopenia in patients splenectomized for idiopathic
thrombocytopenic purpura. Blut 1981; 43:355
- 25 Philippart, A.I., Hight, D.W.: Splenectomy in children. The american
journal of pediatric hematology/oncology 1980; 2:61
- 26 Ramos, M.E.G., Newman, A.J., Gross, S.: Chronic thrombocytopenia
in chidhood. Pediatrics 1978; 92:584
- 27 Schulman, I.: Clinical disorders of platelets. In: Nathan, D.G.,
Oski, F.A. eds. Hematology of infancy and childhood.
Philadelphia: W.B. Saunders, 1974; 639
- 28 Simons, S.M., Main, C.S., Hassan, M.Y., Rutzky, J.: Idiopathic
thrombocytopenic purpura in children.
Pediatrics 1975; 87:16
- 29 Zeile G.: Zur Bewertung des Vincristinsulfats in der Behandlung
der therapieresistenten idiopathischen thrombozytopenischen
Purpura. Blut 1978; 36:217
- 30 Zuelzer, W.W., Lusher, J.M.: Childhood idiopathic thrombocytopenic
purpura. Am. J. Dis. Child. 1977; 131:360

9. ABKÜRZUNGEN

Ak	Antikörper
BB	Blutbild
BZ	Blutungszeit (bis 4 Min.)
d	Tag
DBB	Differentialblutbild
Eos.	eosinophile Granulozyten
EW	Eiweiß
GZ	Gerinnungszeit(5 - 8 Min.)
Hb	Hämoglobingehalt
HLA-System	Human lymphocytic antigen system
KBR	Komplement Bindungs Reaktion
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KMP	Knochenmarkspunktion
Leukoz.	Leukozyten
Megak.	Megakaryozyten
pH	Wasserstoffexponent
Stabk.	Stabkernige neutrophile Granulozyten
TEG	Thrombelastogramm
Thr.	Thrombozyten
<	Kleiner als
>	Größer als

10. L E B E N S L A U F

Anne Katrin Eckstein

25. März 1958

geboren in Stuttgart

Ostern 1965 -

31. Juli 1968

Mühlbachhof - Grundschule Stuttgart

1. August 1968 -

31. Juli 1977

Gymnasium

Königin-Katharina-Stift, Stuttgart

6. Mai 1977

Reifezeugnis

SS 1978 - WS 1978/79

Universität Hamburg

SS 1979

Eberhard-Karls-Universität Tübingen

seit WS 1979/80

Johannes-Gutenberg Universität Mainz

26. August 1980

Ärztliche Vorprüfung

25. März 1982

Erster Abschnitt der ärztlichen
Prüfung

Juni 1982 -

Oktober 1983

Erstellung der Dissertationsarbeit
unter Leitung von Prof. Dr. P. Gutjahr

